

發行日期：2024 年 7 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

目錄

評論

- 使用數位生物資料庫之三個倫理法律考量 吳建昌 403

原著

- 醫病共享決策於 Guillain-Barre' 氏症候群病人
林幼麗、簡麗瑜、廖洺鋒、陳虹如 405
- 加護病房藥物之相關問題 郭秀玲、林文德 415
- 生醫個資利用之倫理與法遵考量 劉宜廉、林瑞珠、范建得 426

病例報告

- 雙基胜肽酶抑制劑引發類天疱瘡之病例
陳強儀、卜宜芝、蔡承烜 434

特輯：代謝異常脂肪肝病 (MAFLD) 之新進展

特輯主編：余明隆

- 緒言 余明隆 439
- 從 NAFLD 到 MAFLD/MASLD 人類 21 世紀新興肝病
李美璇 440
- 基因與環境的交互作用 葉明倫 448
- 併發心血管疾病的風險與預測 張瑋婷、余明隆 455
- 代謝症候群，MAFLD 與糖尿病的共同致因 張恬君 462
- 運動、飲食與藥品於 MAFLD 的治療 潘鈺聆、李癸洵 468

醫療品質專欄

- 運用實證降低創傷加護病房譫妄發生率
張沛琳、許齡方、陳怡璇、陳品妤、張珈瑜、謝佩穎、
楊季儒、嚴筱晴、林淑珍、吳昭玲、蕭偉伶 477

專題報導

- 跨界合作縮短急診心肌梗塞病人至心導管室時間
呂玟菱、鄭敏華、李淑玲、鄭宏熙、蘇稚茜 490

圖像醫學專欄

- 胸痛合併不規則心律 駱惠銘 500

通訊積分測驗題 503

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

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

Editorial

- Three Ethical and Legal Issues in the Utilization of Digital Biobanks
K. C.C. Wu..... 403

Original

- Shared Decision Making for Patients with Guillain-Barre' Syndrome
Y.L. Lin, L.Y. Chien, M.F. Liao, H.J. Chen 405
- Drug-Related Problems in the Intensive Care Units H.L. Kuo, W.D. Lin ...415
- Ethical and Legal Aspects in the Use of Biomedical Data
Y.L. Liu, J.C. Lin, C.T. Fan 426

Case Report

- Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor (DDP-4i) Associated Bullous Pemphigoid
C.Y. Chen, Y.C. Pu, C.H. Tsai 434

Special Topic: Recent Advance in Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)

Editor in Chief: Ming-Lung Yu

- Introduction M.L. Yu 439
- From NAFLD to MAFLD/MASLD, Emerging Liver Disease of the 21st Century M.H. Lee..... 440
- Interaction between Gene and Environment M.L. Yeh..... 448
- Risk and Prediction of Cardiovascular Disease Complications
W.T. Chang, M.L. Yu 455
- Metabolic Syndrome, Common Cause of MAFLD and Diabetes
T.J. Chang 462
- Exercise, Diet and Medication for the Treatment of MAFLD
Y.L. Pan, K.C. Lee..... 468

Quality Assurance of Medical Care

- Evidence-Based Practice to Reduce Delirium in Trauma Intensive Care Unit
P.L. Chang, L.F. Hsu, Y.S. Chen, P.Y. Chen, C.Y. Chang, P.Y. Hsieh, C.J. Yang,
H.C. Yen, S.J. Lin, Z.L. Wu, W.L. Hsiao 477

Special Reports

- Cross-Border Collaboration to Reduce the Door-to-Wire Time for Patients with Myocardial Infarction W.H. Lu, M.H. Cheng, S.L. Lee, H.H. Cheng, C.C. Su..... 490

Medical Image

- Chest Pain with Irregular Heart Rhythm H.M. Lo 500

- Quiz..... 503

使用數位生物資料庫之三個倫理法律考量

吳建昌^{1,2}

隨著大數據、人工智慧及生物資料庫等研究技術與制度之發展，以證據為基礎之個人精準醫療與公共衛生政策，逐漸成為新的標竿。同時，蒐集、儲存及運用這些檢體與資料之倫理要求，已無法一成不變地沿用過去的倫理論述，而必須隨著數位科技與倫理考量逐步演進。

在本期台灣醫學中，劉宜廉等人考量「桃園市擴大肺癌篩檢計畫」數位資料庫本身可擴充之彈性，依循我國憲法法院 111 年憲判字第 13 號判決，主張該篩檢計畫，應以人體生物資料庫之嚴格倫理要求，來規劃該篩檢計畫之資料處理、知情同意(包括動態同意)程序及篩檢發現之回饋，並應設置獨立監督機制及保障參與者事後退出機制，俾使該篩檢計畫將來成為數位生物資料庫時，能夠符合最新之倫理考量。劉宜廉等人之文章，已經具有上述的依據科技與計畫發展性，而調整倫理要求之特徵，足供參考。本文在此則補充幾點，幫助讀者更完整地掌握該篩檢計畫可能涉及的公權力、科技與倫理法律考量之議題。

民主政治倫理法律考量與研究倫理法律考量

桃園市乃屬於公權力單位，因此桃園市收集、儲存並運用篩檢計畫資料之作為，有可能是屬於公共衛生之行政行為，也有可能是屬於公共衛生之研究行為(特別是提供資料給第三人進行學術研究之用時)。公共衛生行政行為，例如在將來某些公共衛生緊急重要之事項上，桃園市可能為了達到公共衛生行政目的而運用該資料，應適用民主政治的倫理與法律考量；但是在屬於一般公共衛生之研究行

為，則需要符合公共衛生研究倫理與法律之考量。而當桃園市公衛行動之屬性，不是那麼容易明確劃分時，則需要依據個案情境，綜合考慮民主政治與研究之倫理法律要求，以平衡公共利益與資料庫參與者之權益[1]。

先進資訊科技發展將使得動態同意之可行性提升，但須考慮公平性

過去的生物資料庫，為求運用檢體與資料之彈性，以因應未來各種可能之重要目的，通常是對於生物資料庫參與者以概括同意(broad consent)之方式，要求參與者授權，由生物資料庫在監督之下，考量未來運用是否合乎倫理法律之要求，不需反覆要求參與者再同意(re-consent)。而動態同意(dynamic consent)制度，則是創建一個資訊平台，提供參與者關於研究之清楚、扼要、特殊與細緻的資訊與參與選項，讓參與者可以動態地選擇提供資訊、加入與退出某些研究選項，並得知研究之進展[2]。而先進之區塊鏈技術，則可以保留過去的數位行動軌跡，提升個人資料之安全性與真實性的保障[3,4]。研究顯示，研究參與者雖然不見得會積極運用動態同意權，但是大多數都歡迎保有此種權利[5]。

然而，在此種個別且複雜之同意安排中，沒有先進之資訊科技(例如運用人工智慧進行即時之研究個案排程管理)，此種動態同意之理想，可能反而成為良好研究之阻礙。因此，先進資訊科技之發展，將有助於實現更理想，之知情同意與研究參與程序。然而，也因為先進資訊科技之運用可能比較昂貴，也要考量少數人(窮人或嚴重身心障礙者)可能無法近用資訊科技，而造成不公平之現象[6]。

¹ 臺灣大學醫學院醫學教育暨生醫倫理學科/研究所，² 臺灣大學醫學院附設醫院精神醫學部司法精神醫學中心
通訊作者聯絡處：吳建昌，臺灣大學醫學院附設醫院精神醫學部，臺北市中正區常德街 1 號。

E-mail: ccwu88@ntu.edu.tw

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:403-4) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0001

對於倫理法律最新規定與執行之 稽核與調整

研究倫理關於生物資料庫資料保護之要求，在歐盟一般資料保護規則(*general data protection regulation, GDPR*)頒佈之後，分成依據採用赫爾辛基宣言之概括同意，與依據 *GDPR* 之個別特殊同意之兩種趨勢[2]，而依據我國憲法法庭 111 年憲判字第 13 號判決內容，健保資料庫之管理，應以何種倫理法律原則作為修正依據，仍在未定之天。

因此，為使本研究之篩檢計畫，更能尊重個人隱私自主與保障資訊安全，該計畫必須定期稽核，是否有更新之資訊科技運用與法律倫理原則之修正，讓該計畫之科技與法律倫理規範更臻理想之境界。此外，該計畫在執行之監督部分，也可結合資訊科技，同時進行實體稽核與科技稽核，更完善對於資料庫參與者的自主尊重與隱私保護之效果。

總結而言，上述三個倫理法律考量，強調國家公權力機關在數位生物資料庫之角色特殊性，也重視資訊科技演進對於資料庫倫理法律原則與實踐之影響，然而，這些考量僅是更複雜的整體數位生物資料庫治理之一環，期待將來我國各種型態之數位生物資料，在規劃伊始，都能結合最新資訊科技與倫理法律考量，達到善用「合乎倫理法律之科技」來達到「倫理法律治理科技之目標」。

參考文獻

1. 葉明叡、吳建昌：傳染病大流行時的公共衛生研究倫理：兼論特殊研究倫理審查機制之芻議。政治與社會哲學評論 2022;77:1-58。
2. Gefenas E, Lekstutiene J, Lukaseviciene V, et al. Controversies between regulations of research ethics and protection of personal data: Informed consent at a cross-road. *Med Health Care Philos* 2022;25:23-30.
3. Albanese G, Calbimonte JP, Schumacher M, et al. Dynamic consent management for clinical trials via private blockchain technology. *J Ambient Intell Humaniz Comput* 2020;11:4909-26.
4. Zatti F. Blockchains and dynamic consent in biobanking. In: Colcelli V, Cippitani R, Brochhausen-Delius C, Arnold R, Eds. *GDPR Requirements for Biobanking Activities Across Europe*. Switzerland AG: Springer, 2023:63-70.
5. Mascalzoni D, Melotti R, Pattaro C, et al. Ten years of dynamic consent in the CHRIS study: Informed consent as a dynamic process. *Eur J Hum Genet* 2022;30:1391-7.
6. Prictor M, Teare HJ, Kaye J. Equitable participation in biobanks: The risks and benefits of a “dynamic consent” approach. *Front Public Health* 2018;6:253.

醫病共享決策於 Guillain-Barre' 氏症候群病人

林幼麗^{1,2} 簡麗瑜^{2,3} 廖洺鋒^{4,5} 陳虹如^{3,6}

摘要：Guillain-Barre' 氏症候群(Guillain-Barre's syndrome, GBS)在急性期的病程發展快速，醫療人員須盡早與病人討論，從血漿置換術及靜脈注射免疫球蛋白二種治療方式中作選擇，以減緩疾病惡化及提升病人的預後。本文旨在運用實證實務與醫病共享決策，以解決 GBS 病人治療選擇問題。以實證實務步驟，先形成臨床問題(PICO, 即 patient, intervention, comparison, and outcome)問題後，再進行文獻搜尋與評讀，評讀結果顯示，血漿置換術與靜脈注射免疫球蛋白二種治療方式，對於 GBS 失能程度和不良事件發生率無顯著性差異，因此在實證運用階段採用醫病共享決策，依據文獻結果製作決策輔助工具，並於 2020 年 6 月至 12 月，在北部某醫學中心神經內科病房，進行實證實務運用，並針對失能程度、不良事件、病人舒適度、住院天數及醫療花費進行成效評量。結果共有 42 位 GBS 病人參與，其中有 14 位病人選擇注射人類免疫球蛋白、28 位選擇血漿置換術，結果顯示選擇注射免疫球蛋白的病人，在失能程度及不良事件上，兩者無顯著差異($p>0.05$)，然而在舒適度、住院天數、及發生不良事件後的醫療花費成效上，注射免疫球蛋白的病人顯著優於血漿置換術者($p<0.05$)。本文提出一個透過實證實務合併醫病共享決策的方式，進行臨床實務運用經驗，作為臨床實務運用參考。建議未來研究可針對 GBS 病人治療舒適度、不良事件醫療花費進行大樣本探討，以提供更多實證結果，供臨床實務參考。

關鍵詞：Guillain-Barre' 氏症候群，實證實務，血漿置換術，靜脈注射免疫球蛋白，醫病共享決策
(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:405-14) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0002

前言

Guillain-Barre' 氏症候群 (Guillain-Barre' syndrome, GBS)是臨床上罕見的急性神經疾病，由感染或免疫刺激所誘發的去髓鞘性周邊多發性神經病變。臨床上 GBS 疾病進展快速，末梢神經及其脊柱根部的神經系統遭受攻擊後，會造成快速由下肢往上肢發展的肌無力[1]，短期內即會導致病人四肢癱瘓及呼吸困難，危及生命，越早接受治療，可以儘早減緩疾病持續惡化及神經功能受損，因此病人往往須在短時間內進行治療決策。

目前 GBS 臨床上的治療方式為注射免疫球蛋白或血漿置換術[2]，病人在面對不同治療方式的抉擇，以及生命的威脅，不僅要考慮治療的療效，

也需要考慮經濟負擔、可能的不良事件等問題，造成病人身、心理各方面極大衝擊。因此醫療團隊須與病人共同參與討論，並作出適合病人的醫療決定，使得病人得到更好的醫療結果。

本文以實證步驟試圖解決 GBS 病人的治療選擇問題，由於在文獻搜尋與評讀的過程，發現高品質證據的文獻量少、文獻評讀結果也顯示，目前無單一有效治療方法可提供病人參考，再加上病人自主權的考量，因此導入醫病共享決策的概念進行臨床應用。實證照護雖有明確的 5 大步驟，但是不同病人對於臨床決策的偏好仍可能有很大差異[3]，因此在運用上，仍需要考量對病人自主權的尊重，此方面的運用較少在文獻中有實務上的論述，因此本文旨在以實證實務導入醫病共享決策之臨床應

¹長庚醫療財團法人台北長庚紀念醫院護理部，²長庚科技大學護理系，³林口長庚紀念醫院護理部，⁴長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院神經內科部，⁵長庚大學醫學系，⁶長庚大學護理系

受文日期：2023 年 12 月 11 日 接受日期：2024 年 2 月 2 日

通訊作者聯絡處：陳虹如，林口長庚紀念醫院護理部，桃園市龜山區復興街 5 號。E-mail: q22079@cgmh.org.tw。

簡麗瑜，長庚科技大學護理系，桃園市龜山區文化一路 261 號。E-mail: lychien@mail.cgust.edu.tw

用，試圖解決 Guillain-Barre' 氏症候群病人的治療抉擇衝突問題。

本文同時提出當文獻中研究證據的結果無法協助臨床判斷時，可在實證實務轉譯的過程中，導入醫病共享決策概念，協助醫療團隊將實證實務的結果，進行合理的運用，也可使醫病之間達成醫療決策共識，並支持病人做出符合其偏好的醫療決策。

Guillain-Barre' 氏症候群介紹和治療方式

Guillain-Barre' 氏症候群(GBS)是一種急性特發性多發性神經炎，是由自身免疫系統傷害周邊神經所引起的疾病，病程快速，造成對稱性神經肌肉癱瘓的多發性神經病變[4]，其發生率每 10 萬人約 1-2 例，而男性發生率大於女性，男女比例 1.5-2 : 1，約 85% 個案在治療後數月至 1 年可完全復原，死亡率約 5%[5]。初始症狀為漸進式雙下肢無力及刺麻，導致四肢癱瘓，2 週內約 20% 病人會因疾病進展造成呼吸功能障礙而併發呼吸衰竭、心律不整、血壓不穩定與尿滯留[2]。

由於 GBS 會引發急性發炎性脫髓鞘神經病變 (acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathies, AIDP)、急性運動軸突神經病變(acute motor axonal neuropathy, AMAN)、急性運動及感覺軸突神經病變(acute motor sensory axonal neuropathy, AMSAN)或 Miller Fisher 氏症候群 (Miller Fisher syndrome, MFS) [6]，這些神經病變會引發病人神經肌肉癱瘓，漸進式影響活動能力，並且隨著時間的進展，加重失能的風險，因此治療目標在加速神經復原、儘早減緩疾病持續惡化及神經功能受損，及避免永久性的傷害[7]，臨床上除了支持性症狀治療外，亦會選擇免疫療法包括血漿置換術(plasma exchange, PE)，或靜脈注射人類免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG) [1-2]，早期接受治療，60-80% 病人可於半年內恢復行走能力[4]。

血漿置換術(PE)又稱為血漿分離術，是將病人的血液經血漿置換器，利用過濾、吸著或沉澱等方式，去除體內細胞毒素、自體抗體及免疫複合物後，再補充新鮮冷凍血漿，或將過濾後的血漿輸回病人

體內，透過血液透析方式，置換血漿移除體內自體抗體及細胞毒素，以達到恢復神經功能的目的和減少失能程度[1,8]。PE 在治療前需先置放雙腔導管(double lumen)，隔天施行 1 次，1 個療程共 5 次，對於輕度 GBS 患者，2 次療程即可以改善症狀，嚴重患者至少需要 4 次療程才能改善神經學症狀，相對地管路置放越久，則增加管路感染風險[5,9]，可能也會有過敏、低血壓、心律不整、血栓和出血等問題[4,9]。

免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)又稱抗體，是協助身體對抗感染的蛋白質，由於 AIDP 可能發生在細菌或病毒感染後，刺激 T 細胞分化增生，經過數天至數週的潛伏期，所產生的抗體及細胞毒素會破壞周圍神經系統的許旺氏細胞(Schwann's cell)及髓鞘，誘導免疫反應攻擊末梢神經之髓鞘，導致髓鞘脫落；而急性運動軸突神經病變(AMAN)可能是病原菌感染後刺激抗體產生，作用在神經根及神經末端的軸突，造成軸突破壞及巨噬細胞的浸潤，引發神經病變[6]。靜脈注射人類免疫球蛋白(IVIG)是將抗體經由靜脈注射打入 GBS 病人體內，使其與病態性自體抗體進行結合及中和，並作用在巨噬細胞抗體恆定區接受器(Fc receptor)上，以阻斷自體抗體與巨噬細胞的結合，達到預防巨噬細胞的吞噬作用及細胞毒性作用，並抑制發炎物質釋放及分解病態性抗體的功能[10]。IVIG 治療可能有產生發燒、頭痛或無菌性腦膜炎的症狀，但這些副作用的發生率很低[1,11]。

總結國內外文獻可知，IVIG 及 PE 此兩種治療作用不同，各自有其優缺點，然而在治療過程、舒適度與費用上的考量，也可能會影響病人的選擇，因此醫療團隊必須與病人作充分的討論，協助病人選擇適合的治療方式。

醫病共享決策在臨床實證實務運用上的角色

醫病共享決策(shared decision making, SDM)的概念早在 1982 年被提出，在醫病共享決策的過程中，醫療人員提供實證訊息，協助病人了解醫療資訊，及提供治療照護選項，並引導病人表達自己的喜好或想法，協助病人做出醫療決定，不僅可促進

醫病之間的信任，也可以提升病人配合治療的遵從度[12-13]。有鑑於傳統的單向式醫病溝通模式常導致病人鮮少得到完整的資訊，也沒有選擇不同治療的機會，台灣近年來也開始興起 SDM 的推廣[14]。

SDM 分為資訊交換、商議、及決策三階段，過程中至少要有醫師和病人雙方共同參與，醫師提出各種不同處置之實證資料，病人則提出個人的喜好與價值觀，彼此交換資訊討論，共同達成最佳可行之治療選項[15]。SDM 是以病人為中心的臨床醫療執行過程，兼具知識、溝通和尊重三元素，目的是讓醫療人員和病人在進行醫療決策前，能夠共同享有現有的實證醫療結果，結合病人自身的偏好跟價值，提供病人所有可考量的選擇，並由臨床人員和病人共同參與醫療照護，達成醫療決策共識並支持病人做出符合其偏好的醫療決策[16]。

SDM 不僅可促進醫病之間的信任、提升病人配合治療的遵從度[12]，也能提高病人自主性、減省不必要檢查、降低醫療費用、改善照護品質和滿意度[17-18]。研究證實在心臟科運用 SDM 可有效降低病人的抉擇衝突，以及提升病人對疾病的醫療知識[19]；在基層醫療中運用 SDM 搭配輔助工具，可有效降低急性呼吸道感染病人的抗生素使用、心房顫動及骨質疏鬆症病人的決策衝突(decision conflict)，以及憂鬱症、第 2 型糖尿病、及下背痛病人的治療滿意度，同時可提升醫療人員與病人的疾病知識[20]；此外，SDM 的運用也有效的在 COVID-19 疫情爆發期間提升 1.45 倍的疫苗接種率[21]。

GBS 病人在面對治療方式的抉擇，以及生命的威脅時，不僅要考慮治療的療效，也需要考慮可能的不良事件以及死亡率等問題，造成病人生、心理各方面極大衝擊。由於 SDM 可有效降低病人的抉擇衝突、增加醫療的滿意度[19,20]，因此在協助病人進行治療決策之時，可以透過 SDM 的運用，讓病人在充分的資訊下，獲得最合適的治療或照護方案的選擇權。

實證健康照護概念廣泛應用於醫療專業已經數十年，其內涵除了尋求目前研究文獻上的最佳證據，也必須整合臨床專家及病人的價值觀與期望。其中考量病人的價值觀與期望的實證運用經驗在文獻中較少見，而 SDM 強調與病人共同參與醫療

決策、及提供病人不同治療選擇機會的精神，恰可輔助實證照護中，需要考量病人價值觀與期望的內涵，也可解決實證文獻上尚缺乏高品質證據支持的問題。

本文分享以實證實務步驟試圖解決 GBS 病人的治療選擇問題過程中，導入醫病共享決策的概念進行臨床應用。期望本文的實證經驗分享，能提供臨床人員在解決類似實證運用問題的另一種參考途徑。

材料與方法

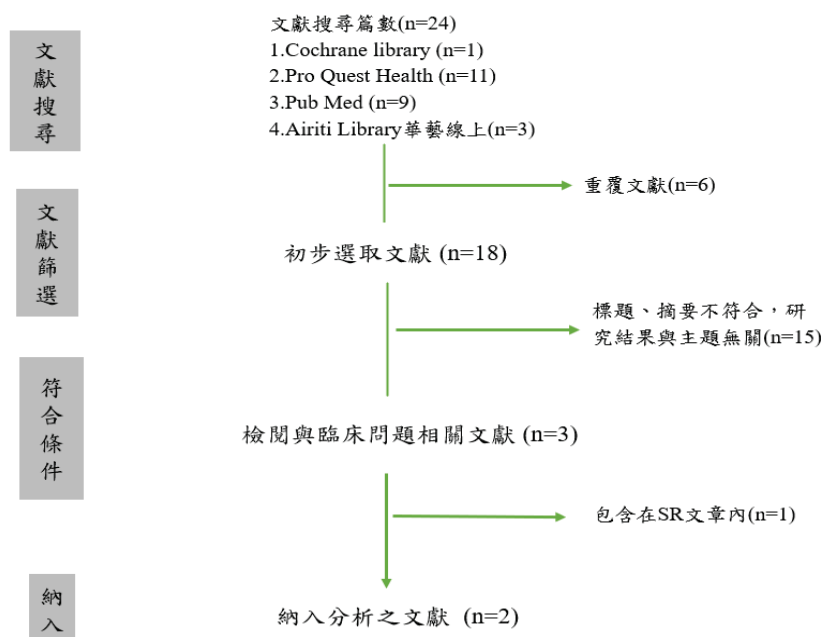
一. 實證護理導入醫病共享決策之臨床應用過程

(一) 形成臨床問題

本文以實證實務步驟解決 GBS 病人的臨床問題，始於 1 位 27 歲的吳姓女病人，感冒 1 週後出現雙下肢刺痛，入院檢查確診為 GBS。面對未知的預後與肢體日漸無力的恐懼感，導致生活頓然失去目標與方向，終日無助地哭泣。為了幫助吳小姐儘快接受治療，神經內科醫師緊急會診腎臟科醫師共同討論後，向病人解釋，治療方式包含血漿置換術及注射人類免疫球蛋白，須由病人自行選擇治療方案。面對突如其來的疾病與治療方案選擇，吳小姐焦慮及難過的表示：「突然說我是格林-巴利(Guillain-Barre')氏症候群，我還不了解這個疾病，就要選擇是要放管洗血漿還是打免疫球蛋白，這兩種有什麼差別？」面對不同治療方式的抉擇，以及生命的威脅，造成病人生、心理各方面衝擊，不僅要考慮治療的療效、經濟負擔、可能產生的不良反應與花費等問題，因此本實證實務的臨床問題為「血漿置換術與注射人類免疫球蛋白，何者更適合作為 Guillain-Barre' 氏症候群病人的治療選擇」？綜上本實證實務的 P(病人；patient)為 Guillain-Barre' 氏症候群之病人，I(介入措施；intervention)為靜脈注射人類免疫球蛋白，C(比照；comparison)為血漿置換術，O(成效；outcome)的考量包含失能程度、不良事件及舒適度。

(二) 文獻搜尋策略與篩選過程

筆者依據實證五大步驟，先形成一個「PICO 問題」，再根據「PICO」及利用 MeSH term 功能找出可用之關鍵字，中文的關鍵字和同義字包括



圖一：文獻篩選流程圖

表一：Guillain-Barre'氏症候群治療方式和效果之文獻搜尋結果

作者/年	研究目的	研究結果	證據等級
Hughes et al. (2014)	以系統性文回顧暨統合分析探討 GBS 病人使用 IVIG 和 PE 治療成效。	IVIG 及 PE 在失能程度及不良事件成效上皆無顯著差異	I
Maheshwari et al. (2018)	探討 GBS 病人 IVIG 和 PE 治療的成本分析、失能程度、跟不良事件。	IVIG 及 PE 在失能程度及不良事件成效上皆無顯著差異；在處置費用、總金額與自費項目上，IVIG 費用顯著高於 PE。	II

Guillain-Barre'氏症候群、靜脈注射人類免疫球蛋白、血漿置換術、失能程度、不良事件、及舒適度；英文的關鍵字和同義字包括 GBS: Guillain-Barre Syndrome、acute inflammatory demyelinating polyradiculopathy、acute motor sensory、axonal neuropathy、IVIG: intravenous immunoglobulin、PE: plasma exchange、plasmapheresis、double filtration、disability、adverse event 及 comfortable，並搜尋 Cochrane library、Medline、ProQuest、Pub Med 和華藝線上圖書館等資料庫。以布林邏輯(Boolean Logic)，同義字以「OR」做聯集、PICO 之間以「AND」做交集，搜尋 2010-2020 發表的相關文獻，

其中並未找到有關舒適度的文獻。

文獻搜尋結果共 24 篇符合失能程度(disability scale)和不良事件(adverse event)的文獻，排除重複及不適用的文章後，證據等級較高的共有 3 篇，包含 1 篇系統性文獻回顧(systematic review, SR) [22]及 2 篇隨機對照試驗(randomized control trial, RCT) [8,23](文獻篩選流程如圖一)，而其中 1 篇 RCT 已於系統性文獻回顧中提及，故最後選擇評讀 2 篇(1 篇 SR 及 1 篇 RCT)(表一)，依據牛津大學實證醫學中心 2011 年的證據等級分類，各為第 1 級及第 2 級。

(三) 文獻品質評析

實證實務第 3 步驟以 CASP 評讀表(Critical

表二：Hughes et al (2014)之文獻評讀結果

CASP 評讀項目	評讀分析	結果
1. 此回顧是否問了一個清楚、明確的問題？	本文探討 IVIG 和 PE 二者治療方式對 GBS 病人的失能程度和不良事件成效，明確定義問題，且符合 PICO。	是
2. 作者是否尋找適當研究型態的文獻？	搜尋 RCT 和 quasi-RCT 文獻。	是
3. 是否所有重要且相關研究都被納入？	明確寫出搜尋技巧，且有與該領域專家聯繫，取得已發表或未發表文章。	是
4. 作者是否有評估收納研究的品質？	作者使用 Risk of Bias (RoB) 評比工具進行 12 篇文獻的品質評估。	是
5. 如果作者將研究結果進行合併，這樣的合併是否合理？	此系統性文獻回顧最後合併 5 篇失能程度 RCT 進行統合分析；不良事件部分作者合併 4 篇有測量不良事件的文獻，故其合併是合理。	是
6. 這篇系統性文獻回顧的整體結果為何？	IVIG 與 PE 在失能程度發生率上，無顯著差異($p=0.15$, >0.05)；在不良事件發生率上，也無顯著差異($p=0.79$, >0.05)	是
7. 結果精準嗎？	失能程度的發生率 95%信賴區間為-0.25-0.20，不良事件的發生率 95%信賴區間為 0.94-1.23，皆不會過大。	是
8. 此研究結果是否可應用到當地族群？	這篇 SR 所呈現的治療方式皆是運用在 GBS 病人，與本文所設定的臨床情境相符，因此適用於台灣的病人。	是
9. 是否所有重要的臨床結果都被考量到？	此篇 SR 所呈現的結果包含失能程度和不良事件，與本文所設定的病人希望提供治療選擇所應考量的項目皆有考量到。	是
10. 付出的傷害和花費換得介入措施所產生的益處是否值得？	IVIG 較便利(靜脈管路)，病人可能較舒適，過敏少，但台灣健保不給付。PE 需會診腎臟科放置雙腔導管、病人可能較不舒適、會有感染、出血和栓塞等問題，但台灣健保可給付。	不明確

Appraisal Skills Progame checklists)作為評讀文獻品質之工具，評讀內容及結果如表二及表三所示。評讀結果顯示 RCT 文獻[8]的研究樣本數少(兩組僅各 23、17 位)、且未說明所使用的統計方法、基本屬性也僅有年齡、體重、跟開始治療時間，文獻的效度較差；而 SR 文獻[22]評讀結果顯示文獻的效度較佳，但在改善失能程度上 IVIG 與 PE 兩種治療之間無顯著差異，在不良事件上也無統計上顯著差異，然而，在評讀過程中，考量兩種治療方式的優點、傷害與花費時，可知在處置費用、總金額與自費項目上，選擇 IVIG 的費用顯著高於 PE 治療[8]，且 IVIG 是採用靜脈管路，住院天數較短、

病人可能舒適度較高；PE 需會診腎臟科醫師放置雙腔導管、病人可能較不舒適、但健保可給付，優點是否高過傷害須視病人的價值觀決定，因此透過文獻評讀，無法直接建議病人採行任一種方法，因此在實證實務第 4 步驟的臨床運用上，醫療團隊決定導入 SDM，協助病人依個別需求做治療決定。
(四) 從實證到應用-醫病共享決策之導入

由於文獻評讀的結果，無法直接建議病人在 IVIG 與 PE 兩種治療方式中，採行任一種方法，因此在實證實務運用時，決定將 SDM 導入。進行實務應用前，與專科醫生及護理同仁共同討論後，制定 GBS 醫病共享決策輔助工具，該工具內容包含

表三：Maheshwari et al. (2018)之文獻評讀結果

CASP 評讀項目	評讀分析	結果
1. 此研究是否問了一個清楚明確的研究問題？	本文研究目的為探討 GBS 病人接受 IVIG 或 PE 治療後的失能程度，明確定義問題，且符合 PICO。	是
2. 受試者是否確實被隨機分派到不同組別？	作者說明以電腦軟進行隨機分派 IVIG 組或 PE 治療。	是
3. 是否所有參與研究的受試者都有納入結果中去分析？	收案時人數(兩組分別為 24 跟 16)與研究結果所呈現之人數相同，無流失樣本。	是
4. 受試者、提供措施者、測量結果人員是否「盲化」？	文獻中未提到有盲化，兩者治療方式明顯不一樣，受試者、提供措施者及測量結果，人員皆會知道受試者接受的措施為何，故我們判斷本研究非盲化。	否
5. 各組研究對象在一開始進入試驗時的基本特性是否相似？	二組研究對象的基本特性(年齡、體重、開始治療時間)是相似的($p>0.05$)。	是
6. 除了研究介入的差別，各組間其他的對待是否相等？	二組間的其他照護相等。	是
7. 介入措施的效果是否清楚呈現？	研究結果顯示在失能程度($p>0.05$)及不良事件發生率上，兩種治療方式無統計上顯著差異($p>0.05$)。在處置費用、總金額與自費項目上，IVIG 組費用顯著高於 PE 組($p<0.05$)。	是
8. 治療效果估計值的精確度是否呈現？	未呈現信賴區間，且研究樣本較小(兩組分別為 24 跟 16)，難以得知研究結果所蘊含的精確度訊息。	不明確
9. 研究措施的優點是否高過傷害和花費？	在處置費用、總金額與自費項目上，選擇 IVIG 的費用顯著高於 PE 治療。另，IVIG 優點是採靜脈管路，住院天數較血漿置換術短，但缺點是健保審核嚴格。優點是否高過傷害須視病人的價值觀決定。	不明確
10. 此研究是否可應用到你所在的族群/情境？	研究中樣本特性與 GBS 病人之基本屬性與治療選項的特質相似。此研究結果是可以應用在本院的住院病人。	是
11. 此介入措施的運用價值是否優於現存的其他任何措施？	IVIG 的運用價值是否優於 PE 須視病人的價值觀決定。	不明確

GBS 疾病簡介、治療方式和其優缺點、治療效果、風險及費用，於病人被診斷為 GBS 時提供參閱，由醫師提出 IVIG 及 PE 之實證資料，有不清楚之處適時予以澄清，再依據病人所提出的個人的喜好與價值觀，彼此交換資訊討論，共同達成最佳可行之治療選項，幫助病人及家屬盡早確認治療選項，並計畫從 2020 年 6 月至 2020 年 12 月，將實證結果運用於神經內科的住院病人，並針對治療結束後之失能程度、不良事件、病人舒適度、及住

院天數進行成效評量。

(五) 評估執行成效

自 2020 年 6 月至 12 月期間，共有 42 位使用決策輔助工具進行治療選擇，其中有 14 位 GBS 病人選擇注射人類免疫球蛋白(IVIG)，28 位選擇進行血漿置換術治療(PE)。由於樣本數較小，成效評估的統計方式採無母數檢定，類別資料如失能程度變化及不良事件以 Fisher 氏精確檢定(Fisher's exact test)、連續資料如舒適度及住院天數以 Mann-

表四：實證照護措施的執行結果分析

項目	血漿置換術(n=28)		注射人類免疫球蛋白(n=14)		P
	n (%)	Mean(SD)	n (%)	Mean(SD)	
失能程度變化					0.272 ^a
不變	28 (100.0)		11 (78.6)		
降低	0 (0.0)		3 (21.4)		
不良事件					0.593 ^a
有	3 (10.7)		1 (7.1)		
無	25 (89.3)		13 (92.9)		
舒適度		2.64 (0.78)		8.86 (0.36)	<0.001 ^b
住院天數		42.46 (9.05)		33.50 (9.07)	0.008 ^b
住院花費(萬)		31.03 (5.12)		32.89 (8.21)	0.101 ^b
不良事件花費(萬)		100.05 (20.99)		55.28 (15.55)	<0.001 ^b

^a: Fisher's exact test; ^b: Mann-Whitney U test

Whitney 氏 U 檢定(Mann-Whitney U test)進行兩組間差異統計分析。

在失能程度評值部分，以失能程度量表(disability scale) [24] 來評估 GBS 病人的疾病嚴重程度，結果呈現注射人類免疫球蛋白病人中，有 3 位失能程度狀況由 2 級降低 1 級，其餘病人皆維持原本失能級數，統計結果顯示，兩種治療方式在失能程度上無顯著性差異($p=0.272$)(表四)。在不良事件發生率部分，28 位血漿置換術治療中有 3 位發生不良事件(感染 2 件、靜脈栓塞 1 件)，發生率 10.7%，而 14 位注射人類免疫球蛋白有 1 位發生過敏，不良事件發生率 7.1%，統計結果顯示兩種治療在不良事件發生率上，無顯著性差異($p=0.593$)(表四)。

在舒適度部分，以數字評定量表(Numerical rating scale，簡稱 NRS)進行測量，採 10 分量表，得分越高表示舒適程度越高。結果顯示 GBS 病人接受 PE 與 IVIG 的治療，在舒適程度上，選擇採用 PE 治療的病人平均舒適度為 2.64±0.78 分，IVIG 則為 8.86±0.36 分，IVIG 的舒適度顯著高於 PE($p<0.001$)。在住院天數部分，選擇 PE 與 IVIG 的住院天數分別是 42.46±9.05 天與 33.50±9.07 天，IVIG 的住院天數顯著低於 PE($p<0.01$)(表四)。

在住院花費部分，兩者無不良事件發生的情況下，PE 平均住院花費為 31.03±5.12 萬元，IVIG 為 32.89±8.21 萬元，兩者的住院花費未達顯著差異($p=0.101$)，但一旦發生不良事件，PE 平均花費約

需 100.05±20.99 萬元，IVIG 則為 55.28±15.55 萬元($p<0.001$)(表四)，以醫療花費而言，IVIG 具有住院天數較短、不良事件產生之醫療花費較少的優點。

導入 SDM 協助病人依個別需求做治療決定，推行後顯示，兩種治療方式在失能程度上和不良事件，均無顯著性統計上的差異，與文獻[8, 22]中所呈現的結果是相同的。然而，進一步分析病人舒適度、住院天數、及發生不良事件後的醫療花費，IVIG 顯著優於 PE。

再者，筆者於臨床上觀察到病人和家屬表示，GBS 醫病共享決策輔助工具，將艱澀困難的醫學常識以淺顯易懂的內容呈現，幫助他們了解 GBS 的治療差異，並且能夠參與治療決策，選擇適合自己之治療方案，有助於減輕面對醫療抉擇時的焦慮度。由此可知當實證文獻評讀後，無法提供有效或單一的臨床建議時，導入 SDM 可讓病人對治療選擇有更多的了解，幫助病人做出適合自己的治療決策。

討論與結論

實證實務在台灣已推行多年，有關實證實務運用的阻礙，研究多著眼於臨床人員或機構支持因素，如：工作繁忙、知識技巧不足、語言能力不足、機構提供支持不足等[25-26]，少數文獻提到文獻推論性不足也會造成臨床運用上的阻礙[26]，然而當醫療照護者克服了實證知識技巧問題，有能力搜尋實證文獻並完成評讀後，面臨現有的研究結果無法

提供明確的照護建議的阻礙，此時醫療照護人員該如何將實證結果進行臨床運用，則鮮少被討論。

本文試圖運用實證實務解決 GBS 病人決策困擾，GBS 由於疾病進展快速，越早接受治療，能儘早減緩疾病持續惡化及神經功能受損，因此病人必須在很短的時間內作治療決策，因而產生決策衝突。本團隊在搜尋實證文獻過程中發現，無法由現有文獻中提出具體可遵循的臨床解決方案，因此我們在實證實務運用的過程中，導入醫病共享決策的概念，協助 GBS 病人解決治療方式的抉擇困擾，SDM 的導入，不止輔助實證照護需要考量病人價值觀與期望的內涵，對病人自主權的尊重，也可解決實證文獻無法提供最佳治療方式的問題。

再者，本文進一步分析病人舒適度、住院天數、及發生不良事件後的醫療花費成效，結果顯示 IVIG 顯著優於 PE，由於此方面的運用實證證據較少，因此建議未來研究可針對 GBS 病人治療舒適度、不良事件醫療花費進行大樣本探討，以提供更多實證結果供臨床實務參考。

本文所提出的相關實證實務經驗，較少在文獻中有實務上的論述，因此當文獻中研究證據的結果無法協助臨床判斷時，建議在實證實務轉譯的過程中，可導入 SDM 概念，協助醫療團隊將實證實務的結果，進行合理的運用，也可使醫病之間達成醫療決策共識，並支持病人做出符合其偏好的醫療決策。

聲明

本文章內容之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：非人體或動物實驗。

參考文獻

- Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FA, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol* 2019; 15:671-83.
- Shang P, Feng J, Wu W, et al. Intensive care and treatment of severe Guillain-Barré syndrome. *Front Pharmacol* 2021;12:608130.
- 陳杰峰、陳可欣、譚家偉：化知識為行動：GRADE 於系統性文獻回顧與臨床指引之應用。考科藍臺灣研究中心，2018。
- Nguyen TP, Taylor RS. Guillain Barre Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Feb 7.
- Estridge R, Iskander M. Understanding Guillain-Barré syndrome. *JAAPA* 2015;28:19-22.
- 張美惠、陳偉立、鄧新棠：Guillain-Barré 症候群之治療。藥學雜誌電子報 2010;26:26-32。
- Patel P, Darshil SD, Jani C, et al. Outcomes of patients presenting with Guillain-Barre syndrome at a tertiary care center in India. *BMC Neurol* 2022;22:151.
- Maheshwari A, Sharma RR, Prinja S, et al. Cost-minimization analysis in the Indian subcontinent for treating Guillain Barre syndrome patients with therapeutic plasma exchange as compared to intravenous immunoglobulin. *J Clin Apher* 2018; 33:631-7.
- Liu S, Dong C, Ubogu EE. Immunotherapy of Guillain-Barré syndrome. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:2568-79.
- Brem MD, Jacobs BC, Rijs, WV, et al. IVIG induced plasma blasts inpatients with Guillain-Barré syndrome. *Ann Clin Transl Neurol* 2018; 6:129-43.
- 陳品蓉、徐雅含、黃永詮等：醫病共享於重症肌無力。台灣醫學 2021;25:118-22。
- 陳思穎、陳玠伊、彭靖舒等：醫病共享決策-以 Three talk model 為例。臨床醫學月刊 2018; 81:342-7。
- Ubbink DT, Damman OC, de Jong BA. Shared decision-making in patient with multiple sclerosis. *Front Neurol* 2022; 11:1-7.
- 李婉菱、張慈惠、黃嗣棻：醫病共享決策之概念與實務。台大護理雜誌 2021;17:5-13。
- 衛生福利部：醫病共享決策平台共享資源。台北：衛服部，2022。https://www.patientsafety.mohw.gov.tw/xmdoc/cont?xsmsid=0M097527397785648684/ Accessed April 5, 2023.
- 李思潔、彭仁奎、黃獻樑等：緩和醫療之醫病共享決策。台灣醫學 2021;25:262-7。

17. 楊榮森、楊宗翰：醫病共享決策臨床實務與挑戰。台灣醫學 2020;24:652-8。
18. Marta MC, Manuel MD, Luciano M, et al. Evaluation of the use of shared decision making in breast cancer: International survey. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:2128-43.
19. Mitropoulou P, Grüner-Hegge N, Reinhold J, et al. Shared decision making in cardiology: A systematic review and meta-analysis. *Heart* 2022;109:34-9.
20. Coronado-Vázquez V, Canet-Fajas, C, Delgado-Marroquín, MT, et al. Interventions to facilitate shared decision-making using decision aids with patients in primary health care: A systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e21389.
21. Scalia P, Durand MA, Elwyn G. Shared decision-making interventions: An overview and a meta-analysis of their impact on vaccine uptake. *J Intern Med* 2022;291:408-25.
22. Hughes RA, Swan AV, Van PA. Intravenous immune-globulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD002063.
23. Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, et al. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune absorption in Guillain-Barré syndrome. *Euro Neurol* 2001;46:107-9.
24. Koningsveld R, Steyerberg EW, Hughes R, et al. A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol* 2007;7:589-94.
25. Clarke V, Lehane E, Mulcahy H, et al. Nurse practitioners' implementation of evidence-based practice into routine care: A scoping review. *Worldviews Evid Based Nurs* 2021;18: 180-9.
26. Paci M, Faedda, G, Ugolini A, et al. Barriers to evidence-based practice implementation in physiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Qual Health Care* 2021;33:093p.

Shared Decision Making for Patients with Guillain-Barre' Syndrome

Yu-Li Lin^{1,2}, Li-Yu Chien^{2,3}, Ming-Feng Liao^{4,5}, Hung-Ju Chen^{3,6}

Abstract: Guillain-Barré Syndrome (GBS) manifests with a rapid progression during the acute phase, an early decision is required to be made regarding the treatments between plasma exchange (PE) and intravenous immunoglobulin (IVIG) in order for the reduction in disease exacerbation and improvement of patient prognosis. This study aims to apply evidence-based practice with shared decision-making (SDM) to address the treatment selection dilemma in GBS patients. Employing evidence-based practice process, we formulated a clinical question with PICO, followed by a comprehensive literature search and critical appraisal. After appraisal, it is revealed no statistical significance was found between PE and IVIG for the disability progression and adverse event incidence in GBS. Therefore, SDM was employed during the application phase of evidence-based practices, and a patient decision aid based on literature was developed. From June to December 2020, this study was implemented in a neurology ward of a medical center in northern Taiwan. Outcome measures were conducted with disability progression, adverse events, patient comfort level, length of hospitalization, and associated healthcare expenditures. A total of 42 GBS patients participated, with 14 with IVIG and 28 with PE. Findings revealed no significance in disability progression and adverse event between patients with the two treatments ($p > 0.05$). However, in terms of patient comfort levels, duration of hospitalization, and cost of adverse events patients, IVIG demonstrated a significant advantage over PE ($p < 0.05$). This study proposes an integration of evidence-based practices with shared decision-making for practical clinical implementation, serving as a clinical reference. It is suggested that future research endeavors should focus on comprehensive exploration of patient comfort, and healthcare expenditures in a larger GBS patient research, contributing further empirical evidence for clinical decision-making.

Key Words: Guillain-Barre Syndrome, evidence-based practice, plasma exchange, intravenous immunoglobulin, shared decision making

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:405-14) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0002

¹Department of Nursing, Taipei Chang Gung Memorial Hospital, Taipei; ²Department of Nursing, Chang Gung University of Science and Technology; ³Department of Nursing, Linkou Chang Gung Memorial Hospital; ⁴Department of Neurology, Linkou Chang Gung Memorial Hospital; ⁵Department of Medicine, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan.

Received: December 11, 2023

Accepted: February 2, 2024

Address correspondence to: Hung-Ju Chen, Department of Nursing, Linkou Chang Gung Memorial Hospital, No. 5, Fuxing St., Guishan Dist., Taoyuan, Taiwan. E-mail: q22079@cgmh.org.tw. Li-Yu Chien, Department of Nursing, Chang Gung University of Science and Technology, No. 261, Wenhua 1st Rd. Guishan, Taoyuan, Taiwan.

E-mail: lychien@mail.cgust.edu.tw

加護病房藥物之相關問題

郭秀玲¹ 林文德²

摘要：基於用藥安全的重要性，本研究分析台灣南部某教學醫院加護病房的藥物相關問題分布情形，以提供醫療人員相關藥學知識，期能減少藥物錯誤事件的發生。因此以 2021 年 3 月至 2022 年 2 月，入住加護病房 20 歲以上的病人為對象，進行橫斷式病歷回溯性研究，在利用描述性統計，呈現歐洲藥學照護網路基金會所建構的藥物相關問題分類系統(Pharmaceutical Care Network Europe- Drug Related Problems, PCNE-DRPs)，之類型分布情況中發現，在 354 人的研究對象中有 106 人(29.9%)發生了 142 個藥物相關問題，其平均年齡 72.8±13.3 歲，男性占 56.8%，用藥數平均為 17.6±9.4 種，藥物相關問題以藥物安全性占 66.2%，而主要原因為藥物劑量 38.5%與療效監測問題 29.1%，所涉及的藥物有 60.7%為抗生素，醫師也有 73.2%的接受率與 71.8%的問題解決率。整體而言，透過藥物相關風險的評估與管理，可提升藥物治療的有效性與安全性，從而促進病人的健康。

關鍵詞：藥物相關問題，藥師，藥事照護，加護病房

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:415-25) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0003

前言

藥物相關問題(drug related problems, DRPs)是一種全面、廣泛性的不良事件的概念，包括潛在性、實際發生的與不論是否可預防，或有無傷害性的藥物不良反應或用藥疏失[1]，這與增加醫療費用與住院率、延長住院時間、降低生活品質與增加死亡率密切相關[2]，可發生於任何地方包括：住院、門診病人或社區病人，所有應用藥物治療來預防、管理、診斷疾病的地點，不分年齡、性別、藥物類別以及疾病類別型態[3,4]。而藥物問題所帶來的續發性的健康傷害事件，占醫療保健層面第 3 位的死亡原因[5]。但是在醫院中，藥物不良事件與藥物疏失較常發生於加護病房[6,7]，而由 MacFie 等人[8]的加護病房用藥疏失的文獻回顧中可得知，用藥疏失的發生率為 5.1 例/千人日，到高達 967 例/千人日，但在台灣的研究中藥物相關問題的發生率則為 5.35% [9]。

若僅計算發生藥物問題的 ICU(intensive care unit)病人，每個病人則有平均 3.3 個 DRPs(中位數 1，範圍 1~25)，而 ICU 病人的共病、多重用藥及

住院時間長短則會影響到每個病人的 DRPs 的數量 [10]，這些藥物相關問題則有 67.7%可能會導致病人的傷害[11]，然而藥師若能利用病歷審查進行藥物問題的鑑別與建議，則可改善約 30.6%病人的藥物治療問題與降低 56%的藥物適當性問題，以預防藥物不良事件的發生[12]。因此，對於住院病人都應實際採取預防潛在性的藥物風險傷害的策略，以提昇醫療保健服務的品質，及減少經濟負擔[1]。

經過去研究發現，藥物相關問題的主要問題分類，最常見的是以治療有效性與安全性為主，其他如治療問題不明、對治療不滿意或不需要的藥物處置與成本效益問題[1,2,13]，然而導致藥物相關問題的原因，則可區分為藥物選擇、藥物劑型、劑量選擇、藥物療程、調劑問題、藥物使用問題、病人因素及其他問題類型[2,14]。其中藥物選擇以不適當用藥居多[2]，劑量太低、頻次不足會有治療效果不適當的問題，劑量過高與頻次過多，則可能會導致藥物安全性的事件[14]，而藥物治療天數過多，是造成是高治療成本的主要因素[15]，這些造成藥物相關問題的因素相當複雜，且可能具有傷害性[11]，所以當藥師檢核出藥物問題的類別及原因

¹台南新樓醫院藥劑科，²長榮大學醫務管理學系

受文日期：2024 年 1 月 22 日

接受日期：2024 年 4 月 19 日

通訊作者聯絡處：郭秀玲，台南新樓醫院藥劑科，台南市東區東門路一段 57 號。E-mail: a0925047008@gmail.com

後，應優先採取任何直接導致患者管理或治療改變的行為[16]，約有 82.7~86.2%的藥物相關問題，會進行介入措施的建議[2,4]。

常見的介入措施以藥物暫停或停用，劑量調整則包括：劑量增加或減少與以不同藥物取代[2, 4,10,12-14,17-19]，增加監測也是藥師常建議的介入方案之一[12,17-18]，尤其是具腎毒性風險的藥物[19]及作為藥物交互作用的預防[17]。這些建議措施的介入層面，有 39.1~81.7%是針對藥物層面，處方開立者的層面，例如：生化檢驗監測醫囑或基因檢測、藥物資訊的提供，則為 17.9~41.0% [2,14,17]，最後是病人或照顧者的層面僅為 16.1% [2]。

經由直接與醫師討論、或透過電話溝通、或以電子書面的方式，提供給處方開立人員後[11]，其接受度為 71~97.3% [6,10,14,17]。在 ICU，全身性抗感染藥物是最常發生藥物相關問題的種類，其他類別尚有神經系統藥物、心血管系統藥物、血液及造血器官藥物，以及消化系統及代謝藥物[6,14]，這些因藥物本身的特性，或其相關的藥效所產生的風險[20]，可作為提供醫療人員於病人就醫時，優先關注是否有發展成潛在藥物相關問題的事件，以監測並預防傷害的發生，提升醫療安全性。

而現行多數的藥物相關問題分類系統，常來自於研究者與因應機構特性，使用不同操作定義之分類方式而各有差異[21]，以致各研究結果間無法相互比較及交流與學習。因此本研究所應用 PCNE-DRPs 分類系統，是目前廣泛應用於全球醫療機構對於藥物相關問題的評估標準，用以探討台灣南部某教學醫院的加護病房，病人藥物相關問題類型之分布情形，以茲提供醫療人員相關的藥學知識，以減少藥物錯誤事件的發生。

材料與方法

本研究為橫斷式病歷回溯性研究，將 2021 年 3 月至 2022 年 2 月，入住內、外科混合式加護病房 20 歲以上的病人，且經藥師藥物審查者納為研究對象。資料來自醫院病歷藥事審查紀錄，該紀錄是經中華民國藥師公會全國聯合會、社團法人臺灣臨床藥學會及台灣醫院協會推薦代表，進行審查通

過，並持續參與加護病房團隊照護的重症臨床藥師，在每日 3-4 小時的期間，不包含休假日，以藥事照護之流程與照護標準依內科、外科病人，並依住院天數執行臨床藥事照護。

藥事審查流程為審視病人基本資料、疾病診斷、徵候、檢驗檢查報告、藥物過敏史或特殊體質(如 glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency)、以評估病人用藥，找出藥品治療問題，如：是否符合適應症、療效、安全性、疏於監測等、新增或替代性藥品或停藥建議、評估病人抗生素及其他藥品使用、劑量及頻次的適當性、藥品血中濃度監測(therapeutic drug monitoring, TDM)的建議及是否有藥物交互作用、潛在藥物不良反應或器官功能損害，例如：肝、腎功能等。其相關審查內容及建議紀錄於病歷藥師訪視紀錄中，並以電話或書面與醫師討論建議事項，再追蹤問題狀態是否改善，若醫師接受建議並進行處方修改，則納入接受率的計算。

本研究藥物相關問題的納入標準，是指尚未發生或不一定會真正發生的潛在性的藥物問題，若已實際發生藥物不良反應則不列入計算，其分類認定則由 2 位藥師以 PCNE-DRPs v 9.1 (Europe, 2022) 進行分類，若有意見相歧，則再參酌 PCNE 藥物相關問題分類的輔助說明，或有關 DRP 敘述的文獻，以達分類一致性。PCNE-DRPs 分類系統包括：藥物治療問題(治療性、安全性或其他)、原因(藥物選擇、藥物劑型、藥物劑量、治療療程等)、介入建議(未介入、醫師層面之介入、藥物介入措施)、介入接受(未接受、接受及其他)與藥物相關問題的解決狀態(完全解決、部份解決、未解決及狀態未明)。

藥物分類是根據 WHO 制定的國際標準分類，解剖學治療學及化學分類系統(ATC) [23]進行藥物藥理分類，以統計 ICU 病人所使用的藥物種類分布狀況。

以描述性統計進行病人年齡、性別、科別的分布、腎功能、用藥數與 ICU 的住院天數，以及描述研究期間所鑑別出來的藥物相關問題，其問題類型、原因、介入建議、介入接受程度、問題解決狀態之分布情形，並統計相關藥物種類之分布，類別變項以頻率或百分比敘述，連續變項以平均值及標準差描述。

表一：研究對象之人口學特性、醫療特性(n=354)

變項名稱	總個案(n=354)	DRP(n=106)	NON-DRP(n=248)
年齡，歲(mean±SD)	72.8±13.3	73.8±13.7	72.4±13.1
性別(%)			
男	56.8	25.9	74.1
女	43.2	35.3	64.7
腎功能(肌酸酐清除率)(%)			
< 30 mL/min	47.7	37.9	62.1
30-59 mL/min	27.4	26.8	73.2
≥ 60 mL/min	24.9	18.2	81.8
ICU 住院天數(mean±SD)	8.3±7.1	9.4±7.4	7.8±6.9
藥物數量(mean±SD)	17.6±9.4	19.7±8.9	16.8±9.5
疾病科別(%)			
內科	85.9	28.9	71.1
外科	14.1	36.0	64.0

研究結果

在 2021 年 3 月至 2022 年 2 月的研究期間中，藥物審查人次為 354 人，共 2,920 住院人日數，其中約有 106 位的研究對象共發生 142 個潛在藥物相關問題，發生率則為 48.6 例/千人日，若以有潛在藥物相關問題的對象計算，每人平均有 1.34±0.62 個，由最少 1 個，到最多 3 個問題。而在審查的病人特性中，平均年齡為 72.8±13.3 歲；56.8% 為男性；在腎臟功能肌酸酐清除率(CCr)的部分，有 47.7% 的病人 CCr < 30 mL/min；有 86% 是因內科疾病住院，其中以胸腔內科 35.0% 與心臟內科 24.9% 居多；在 ICU 的平均住院天數 8.3±7.1 天；平均用藥數為 17.6 ± 9.4 種(表一)。

經由藥物審查而認定與藥物事件相關的潛在藥物相關問題，以治療安全性居多占 66.2%，治療效果則占 33.1%，其他分類：藥物費用問題則有 1 件，占 0.7%；而造成這些問題的原因分析，以劑量選擇問題最多占 38.5%，其中主要是給藥頻次過多 21.6% 與劑量過高 11.5% 所引起的，其次是因沒有進行或沒有適當的療效監測(TDM)、凝血功能或生化數值監測等原因占 31.1%，第 3 位是藥物選擇問題則占 17.6%，以有適應症而未給予藥物治療 8.8% 與不適當用藥 6.8% 居多，最後是藥物劑型不適當為 12.8%；藥師對於藥物相關問題的介入建議率為

97.2%，而針對這些引起的可能原因提出 280 個介入建議，其中 50.7% 提供醫師介入措施的建議占最高，33.6% 是與藥物層面有關，15.7% 是與療效或安全性的藥物血中濃度監測，或與藥物可能的副作用監測。

而在藥物相關的介入方案包括有 55.3% 是針對藥物劑量的調整、19.2% 是藥物種類的調整、停用藥物與啟用新藥物分別為 10.6%、13.8%，以及 1 件須修正為適當劑型；而醫師對於藥師所提供的介入建議有 73.2% 的接受度，23.9% 因其他原因如依臨床治療效果、經驗性療法或臨床症狀監督等，而延續原有的治療；在經由藥師進行介入措施的建議後有 71.8% 的問題獲得完全或部份解決，但有 14.2% 無法獲得解決，以及 14.1% 問題狀態是無法確認的(表二)。

在所有引起潛在藥物相關問題的藥物種類共有 7 大類 122 種品項，依序為全身性抗感染藥物(anti-infectives for systemic use)高居第一 64.8%、血液及造血器官相關藥物(blood and blood forming organs) 12.3%、呼吸系統藥物(respiratory system) 9.0%、消化系統及新陳代謝藥物(alimentary tract and metabolism) 8.2%、心血管系統用藥(cardiovascular system) 2.5%、神經系統藥物(nervous system) 2.5% 與全身性賀爾蒙製劑(systemic hormonal preparations) 0.8%；全身性抗感染藥物(anti-infectives for systemic use)以抗菌藥物(antibacterial drugs)發生率最高占 93.7%，

表二：DRP 之問題分類、原因、介入、接受程度與 DRP 之狀態

問題	全部藥物		抗生素	
	數量 (N)	百分比 (%)	數量 (N)	百分比 (%)
P1 治療效果	47	33.1	23	27.7
P1.1 藥物治療無效	-	-	-	-
P1.2 治療效果不佳	34	23.9	17	20.5
P1.3 有未治療的症狀或適應症	13	9.2	6	7.2
P2 治療安全性	94	66.2	59	71.1
P2.1 病人遭受或可能遭受的藥物不良事件	94	66.2	59	71.1
P3 其他	1	0.7	1	1.4
P3.1 不必要的藥物治療	-	-	-	-
P3.2 不確定的問題(藥物費用)	1	0.7	1	1.4
Total	142	100	83	100
原因				
C1 藥物選擇	26	17.6	16	18.0
C1.1 不適當用藥（依據指南或處方集判斷）	10	6.8	9	10.1
C1.2 無藥品適應症	-	-	-	-
C1.3 不適當的藥品併用	2	1.4	1	1.1
C1.4 不適當的重複使用治療組合 或有活性成分的藥物	1	0.7	-	-
C1.5 儘管存在適應症，未給予藥物治療 或沒有給與完整的藥物治療	13	8.8	6	6.7
C1.6 同一適應症使用太多種不同藥物/活性成分	-	-	-	-
C2 藥物劑型	19	12.8	1	1.1
C2.1 藥物劑型/配方不適宜（對該病人而言）	19	12.8	1	1.1
C3 劑量選擇	57	38.5	53	59.6
C3.1 藥物劑量過低	4	2.7	4	4.5
C3.2 單一活性成分的藥物劑量過高	17	11.5	15	16.9
C3.3 給藥頻次不足	4	2.7	4	4.5
C3.4 給藥頻次過多	32	21.6	30	33.7
C3.5 用藥時間的只是錯誤，不清晰或遺漏	-	-	-	-
C4 治療療程	-	-	-	-
C4.1 療程過短	-	-	-	-
C4.2 療程過長	-	-	-	-
C5 調劑	-	-	-	-
C5.1 處方藥物無法取得	-	-	-	-
C5.2 未提供必要的資訊，或提供錯誤資訊	-	-	-	-
C5.3 建議了錯誤的藥物、規格或劑量	-	-	-	-
C5.4 調劑了錯誤的藥物或規格	-	-	-	-

續表二：DRP 之問題分類、原因、介入、接受程度與 DRP 之狀態

	全部藥物		抗生素	
	數量 (N)	百分比 (%)	數量 (N)	百分比 (%)
C6 藥物使用過程	-	-	-	-
C6.1 醫療專業人員之給藥時間或給藥間隔不適當	-	-	-	-
C6.2 醫療專業人員給予藥物劑量不足	-	-	-	-
C6.3 醫療專業人員給予藥物過量	-	-	-	-
C6.4 醫療專業人員未給予藥物	-	-	-	-
C6.5 醫療專業人員給予了錯誤的藥物	-	-	-	-
C6.6 醫療專業人員給藥途徑錯誤	-	-	-	-
C7 病人相關	-	-	-	-
C7.1 病人故意使用少於醫囑的藥物或完全不服用	-	-	-	-
C7.2 病人服用了超出處方劑量的藥物	-	-	-	-
C7.3 病人濫用藥物	-	-	-	-
C7.4 病人決定服用不必要的藥物	-	-	-	-
C7.5 病人服用有藥物交互作用的食物	-	-	-	-
C7.6 病人儲存藥物不適當	-	-	-	-
C7.7 病人服藥時間或服藥間隔不適當	-	-	-	-
C7.8 病人無意間以錯誤的方式服用/使用藥物	-	-	-	-
C7.9 病人因生理因素無法依指定使用藥物/劑型	-	-	-	-
C7.10 病人無法正確理解服藥說明	-	-	-	-
C8 病人轉診相關	-	-	-	-
C8.1 藥物重整問題	-	-	-	-
C9 其他	46	31.1	19	21.3
C9.1 沒有進行或沒有適當的療效監測 (TDM)	43	29.1	17	19.1
C9.2 其他原因	3	2.0	2	2.2
C9.3 沒有明顯問題	-	-	-	-
Total	148	100	89	100
計畫介入				
I1 醫師層面	142	50.7	83	50.9
I1.1 僅知會醫師	3	1.1	3	1.8
I1.2 醫師要求資訊提供	1	0.4	-	-
I1.3 提供介入方案給醫師	138	49.3	80	49.1
I2 病人層面	-	-	-	-
I3 藥物層面	94	33.6	61	37.4
I3.1 藥物調整為...	18	6.4	3	1.8
I3.2 劑量調整為...	52	18.6	47	28.8
I3.3 劑型調整為...	1	0.4	-	-
I3.4 使用方法調整為...	-	-	-	-
I3.5 停用藥物	10	3.6	5	3.1
I3.6 啟用新藥物	13	4.6	6	3.7
I4 其它介入或行為	44	15.7	19	11.7
I4.1 其它介入	44	15.7	19	11.7
I4.2 副作用通報給相關部門	-	-	-	-
Total	280	100	163	100

續表二：DRP 之問題分類、原因、介入、接受程度與 DRP 之狀態

	全部藥物		抗生素	
	數量 (N)	百分比 (%)	數量 (N)	百分比 (%)
介入接受				
A1 介入方案被接受 (醫師或病人)	104	73.2	65	78.3
A1.1 接受介入方案並完全執行	97	68.3	62	74.7
A1.2 接受介入方案，部分執行	4	2.8	1	1.2
A1.3 接受介入方案，但並未執行	3	2.1	2	2.4
A1.4 接受介入方案，但不清楚是否執行	-	-	-	-
A2 介入方案未被接受	34	23.9	15	18.1
A2.1 未接受介入方案：不可行	-	-	-	-
A2.2 未接受介入方案：不贊同	-	-	-	-
A2.3 未接受介入方案：其它原因	24	16.9	13	15.7
A2.4 未接受介入方案：不清楚原因	10	7.0	2	2.4
A 3 其他(介入方案沒有接受與否的訊息)	4	2.8	3	3.6
A3.1 提出介入方案，但不清楚是否被接收	-	-	-	-
A3.2 未提出介入方案	4	2.8	3	3.6
Total	142	100	83	100
DRP 狀態				
O0 不詳	20	14.1	9	10.8
O0.1 問題狀態不明	20	14.1	9	10.8
O1 解決	99	69.7	62	74.7
O1.1 問題已全部解決	99	69.7	62	74.7
O2 部分解決	3	2.1	2	2.4
O2.1 問題已部分解決	3	2.1	2	2.4
O3 沒有解決	20	14.2	10	12.0
O3.1 問題沒有解決，病人不合作	-	-	-	-
O3.2 問題沒有解決，醫生不合作	10	7.1	6	7.2
O3.3 問題沒有解決，介入無效	-	-	-	-
O3.4 不需要或不可能解決問題	10	7.1	4	4.8
Total	142	100	83	100

其中有一半是頭孢菌素類抗生素(cephalosporins)，其次是糖肽類抗生素(aminoglycoside antibacterials)，其他依序為氟喹諾酮類抗生素(quinolone antibacterials)、β-內醯胺類抗生素(beta lactam antibiotics)等，而血液及造血器官相關藥物(blood and blood forming organs)則有 93.3% 以上是抗血栓藥物(antithrombotic agents)，消化系統及新陳代謝藥物(alimentary tract and metabolism)則以鉀離子的補充劑所引起的問題為最多，占該類的 70%(表三)。

然而在全身性抗感染藥物所引起的藥物相關問題，占所有藥物問題的 58.5%，而藥物相關問題之

問題分類，則與所有藥物問題相似，以藥物安全性發生頻率最高 71.1%，藥物治療效果次之 27.7%，但造成的原因則有 59.6%是劑量不適當，且以給藥頻次過多與藥物劑量過高居多，占 50.6%，因此介入方案也以提供醫師藥物劑量調整的建議為主(28.8%)，獲得了高於所有藥物問題的醫師接受率 78.3%，以及 74.7%的問題全部解決率(表二)。

討論

經由本研究結果發現，在加護病房臨床藥師的藥物審查中，有 29.9%的病人可能有潛在的藥物相

表三：具藥物相關問題之問題藥物的藥理分類(n=122)

藥理 分類/次分類	數量(n)	百分比(%)
全身性抗感染藥物(antiinfectives for systemic use)	79	64.8
antibacterial drugs	74	60.7
beta lactam antibiotics, penicillins	7	5.7
other beta-lactam antibacterials	37	30.3
sulfonamides and trimethoprim	1	0.8
aminoglycoside antibacterials	1	0.8
quinolone antibacterials	11	9.0
other antibacterial drugs	17	13.9
antimycotic drugs	1	0.8
_antimycotics for systemic use		
antimycobacterials	1	0.8
_drugs for treatment of tuberculosis		
antiviral drugs	3	2.5
direct acting antiviral drugs		
消化系統及新陳代謝藥物(alimentary tract and metabolism)	10	8.2
drugs for constipation	1	0.8
antidiarrheals, intestinal anti-inflammatory/anti-infective agents	2	1.6
-intestinal adsorbents		
mineral supplements potassium	7	5.7
血液及造血器官藥物(blood and blood forming organs)	15	12.3
antithrombotic agents	14	11.5
antihemorrhagic drugs antifibrinolytics	1	0.8
心血管系統藥物(cardiovascular system)	3	2.5
cardiac therapy_ class 1 and 3 antiarrhythmic drugs	1	0.8
calcium channel blockers_	1	0.8
_selective calcium channel blockers with mainly vascular effects		
agents acting on the renin-angiotensin system	1	0.8
angiotensin ii antagonists, combinations		
全身性賀爾蒙製劑排除性荷爾蒙與胰島素(systemic hormonal preparations, excluding reproductive hormones and insulins)	1	0.8
pituitary and hypothalamic hormones and analogues	1	0.8
posterior pituitary lobe hormones		
神經系統藥物(nervous system)	3	2.5
antiepileptic drugs	1	0.8
antiparkinson drugs	1	0.8
_dopaminergic agents		
psycholeptics drugs	1	0.8
antipsychotic drugs		
呼吸系統藥物(respiratory system)	11	9.0
cough and cold drugs	11	100.0
_expectorants, excluding combinations with cough suppressants		

關問題，每個人平均發生 1.34±0.62 個問題，與過去的研究每個住院病人平均有 1~1.9 個藥物問題相似 [1-2,4,11,18]，但低於挪威加護病房的研究 3.3 個/人

[10]。若以每 1000 人日的發生率相比 (48.6 例/1000 人日)，則低於 Klopotoska 等人[6]的 62.5~190.5 例/1000 人日，不過此發生率卻有符合加護病房用

藥疏失之多篇文獻回顧所彙整的結果[8]。

然而抗生素用於治療加護病房病人常見的感染症，而因重症比一般住院病人更易造成的血液動力學或器官功能的不穩定，使病人藥物藥效學或藥物動力學隨之改變，因而較易產生用藥問題[6,24]。這可說明本研究分析中，與藥物相關問題有關的藥物種類最多的為抗生素，佔所有問題藥物的60.7%，這比台灣及國外ICU的研究22%~46.3%為高[9,10]，卻與中國ICU的研究中抗生素比例59.7%相近。

但抗生素所引起之主要問題有42.1%為治療效果[14]，則與本研究以安全性占71.1%之問題有所不同，原因類型雖都以劑量選擇居多，藥物選擇次之，但不同的是本研究是藥物使用頻次與單次劑量過高而有50.6%的藥物需調整劑量，中國的研究則是以劑量太高或太低所造成劑量選擇問題，而因藥物治療濃度狹窄，易產生治療與安全性問題，卻未進行藥物血中濃度監測的比率則相似[14]。

至於抗生素的類別，則跟一個在巴西的研究結果相同，皆以cephalosporins為居多[15]。另外本研究與過去加護病房之研究，都顯示較常發生問題的藥物尚有抗血栓藥物(antithrombotic agents)、消化系統及新陳代謝藥物(alimentary tract and metabolism)、心血管系統用藥(cardiovascular system)、神經系統藥物(nervous system)等[6,9-10,14]，這些藥物分類可作為高風險監測的依據。

根據藥物相關問題的分類，與Hua等人[9]的研究同樣都是以治療安全性為主，但卻高於其比率(66.2% vs 43.9%)，但都是以劑量過高與頻次過多可能引起藥物不良反應之安全性問題，而相比其他國外的研究是以藥物有效性為主不同[1,2]。在原因的分析中則與Garin等人[13]的研究，都是劑量問題居多，Hailu等人[2]及Li等人[14]則是以藥物選擇為主。

然而本研究有高達97.2%提供介入方案給醫師，高於Tefera等人[4]研究的86.2%，藥物調整、劑量調整以及停用或啟用新藥物的介入建議則與其他研究相似[2,4,10,12-14,17-19]，其中本研究與Hisham等人[17]在ICU的研究都以腎臟功能受損程度，而有劑量調整為主要的建議。至於醫師對於藥師所建議之介入措施的接受程度，在挪威與荷蘭

加護病房的研究皆為71% [6,10]略低於本研究的73.2%，中國與印度加護病房研究則有較高的介入建議接受率為94.8~97.3%[14,17]。

因此未來除了面對面或以電話討論，應可將藥物相關問題的檢測成果，定期於加護病房品質監測團隊會議中提報，並再加強與醫師的密切合作，以提高介入接受率，避免續發性的藥物傷害事件，進而提升團隊照護之成效；然而因抗生素的高使用比例，由進一步分析中可發現，醫師對於抗生素的介入建議，有較高的接受度78.3%，其他問題藥物則只有66.1%，這表示醫師與藥師對於抗生素使用所衍生問題的認定，與介入措施有較高的共識與重視，以期能合理使用抗生素，提升病人照護品質。

最後在藥師提出問題以及改善方案後，追蹤醫師於接受建議後病人藥物相關問題則有69.7%是完全解決的，高於Hailu等人[2]及Tefera等人[4]研究66~67%，但低於Garin等人[13]與Sell等人[3]研究結果的74~85%。由此可知，藥物相關問題的檢測，以及團隊醫療人員對於問題的共識與接受，是促進用藥安全的關鍵指標。

然而在改善藥物相關問題的重要策略中，多數應用資訊科技於醫囑開立系統(computerized physician order entry system, CPOE)，並導入臨床決策支援系統(computerized clinical decision support system, CCDSS)，在實證醫學的基礎下，協助臨床決策判斷[25]，藉由各項檢核功能的設置及藥品資訊的提供，提升醫師於開立處方的藥物正確性，避免醫療疏失，並減少不必要的醫療支出，以使醫療資源能有效的利用與配置，達成醫療可近性的目的。

在一個以具有抗生素劑量指引之臨床決策的電腦醫囑輸入系統的研究中，證實了可增進醫師抗生素醫囑的適當性，促進了藥物處方過程的正確性，使得不適當抗生素醫囑，相較於決策功能導入前下降達80%[26]，另一研究則證實了COPE和CCDSS系統，可以減少加護病房85%的處方錯誤率及12%的死亡率[27]，因此有鑑於本研究與抗生素相關的藥物劑量問題之高發生率，除了現行的藥物過敏、藥物不良反應、重複用藥、交互作用、藥品極量管制等機制外，應可再建置CCr自動計算機制，與提供相對應的建議劑量，以及

TDM 的自動提醒機制，以建立抗生素的用藥安全防護系統。

研究限制

本研究因是加護病房的藥物相關問題型態之描述性研究，無法得知病人特性或醫療相關狀況等因素，與發展為藥物相關問題之間的相關性，從而進行高風險因素的設置提醒，以預防藥物相關問題的發生，且單一醫療機構的研究，也無法代表所有加護病房的藥物風險狀況，但仍可提供藥事服務與其他研究者做為參考。

結論

藥事照護服務是促進用藥安全的重要施行措施，在本研究的藥事照護紀錄分析中，有 29.9% (106/354) 的病人可能有潛在藥物相關問題，且以藥物安全性為主，而藥師提出的劑量調整與藥物選擇等之介入措施，獲得了 73.2% 的接受率與 71.8% 的問題解決率，由此可知在高風險的加護病房當中，透過醫療團隊的整合性照護，方能提升藥物使用的適當性，以達到藥物治療的有效性與安全性，進而促進病人的健康。

聲明

本研究經過台南新樓醫院人體研究倫理審查委員會核准 (IRB 編號：SLH-111-B-012)。並沒有接受任何來源的贊助以及無任何利益衝突。

參考文獻

- Saldanha V, Araújo IBd, Lima SIVC, et al. Risk factors for drug-related problems in a general hospital: A large prospective cohort. *PLoS One* 2020;15:e0230215.
- Hailu BY, Berhe DF, Gudina EK, et al. Drug related problems in admitted geriatric patients: The impact of clinical pharmacist interventions. *BMC Geriatrics* 2020;20:1-8.
- Sell R, Schaefer M. Prevalence and risk factors of drug-related problems identified in pharmacy-based medication reviews. *Int J Clin Pharm* 2020;42:588-97.
- Tefera GM, Zeleke AZ, Jima YM, et al. Drug therapy problems and the role of clinical pharmacist in surgery ward: Prospective observational and interventional study. *Drug Healthc Patient Saf* 2020;12:71-83.
- Makary MA, Daniel M. Medical error—the third leading cause of death in the US. *BMJ* 2016;353:7.
- Klopotoska J E, Kuiper R, van Kan H J, et al. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: An intervention study. *Critical Care* 2010;14:1-11.
- Wilmer A, Louie K, Dodek P, et al. Incidence of medication errors and adverse drug events in the ICU: A systematic review. *Qual Saf Health Care* 2010;19:e7.
- MacFie CC, Baudouin SV, Messer PB. An integrative review of drug errors in critical care. *J Intensive Care Soc* 2016;17:63-72.
- Hua SC, Lee SN, Lo EJ, et al. Medication errors in hospital intensive care units: Analysis of causes and solutions. *Fu-Jen J Med* 2019;17:61-71.
- Johansen ET, Haustreis SM, Mowinckel AS, et al. Effects of implementing a clinical pharmacist service in a mixed Norwegian ICU. *Eur J Hosp Pharm* 2016;23:197-202.
- Zaal R J, den Haak EW, Andrinopoulou ER, et al. Physicians' acceptance of pharmacists' interventions in daily hospital practice. *Int J Clin Pharm* 2020;42:141-9.
- Nachtigall A, Heppner HJ, Thürmann PA. Influence of pharmacist intervention on drug safety of geriatric inpatients: A prospective, controlled trial. *Ther Adv Drug Saf* 2019;10:2042098619843365.
- Garin N, Sole N, Lucas B, et al. Drug related problems in clinical practice: a cross-sectional study on their prevalence, risk factors and

- associated pharmaceutical interventions. *Sci Rep* 2021;11:1-11.
14. Li XX, Zheng SQ, Gu JH, et al. Drug-related problems identified during pharmacy intervention and consultation: Implementation of an intensive care unit pharmaceutical care model. *Front Pharmacol* 2020;11:571906.
 15. Saldanha V, Martins RR, Lima SIVC, et al. Incidence, types and acceptability of pharmaceutical interventions about drug related problems in a general hospital: An open prospective cohort. *BMJ Open* 2020;10:e035848.
 16. Mongaret C, Quillet P, Vo TH, et al. Predictive factors for clinically significant pharmacist interventions at hospital admission. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e9865.
 17. Hisham M, Sivakumar MN, Veerasekar G. Impact of clinical pharmacist in an Indian Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med* 2016;20:78-83.
 18. Peterson C, Gustafsson M. Characterisation of drug-related problems and associated factors at a clinical pharmacist service-naive hospital in Northern Sweden. *Drugs-Real World Outcomes* 2017;4:97-107.
 19. Seiberth S, Bauer D, Schönermarck U, et al. Correct use of non-indexed eGFR for drug dosing and renal drug-related problems at hospital admission. *Eur J Clin Pharmacol* 2020; 76:1683-93.
 20. Suggett E, Marriott J. Risk factors associated with the requirement for pharmaceutical intervention in the hospital setting: A systematic review of the literature. *Drugs Real World Outcomes* 2016;3:241-63.
 21. 王慧瑜、黃耀斌、黃淑芬：臨床藥事照護應用工具—PCNE 藥物相關問題分類系統介紹。臺灣臨床藥學雜誌 2015;23:241-50。
 22. Europe PCN: PCNE Working group on drug-related problems. <https://www.pcne.org/working-groups/2/drug-related-problem-classification/> Accessed June 10, 2022.
 23. 衛生福利部食品藥物管理署：藥品藥理治療分類 ATC 碼資料集。 <https://data.gov.tw/dataset/9119> / Accessed August 25, 2022.
 24. Gu H, Sun L, Sheng B, et al. Effect of critical care pharmacist on antibiotic medication optimizations, reduce drug costs but not increase mortality: A retrospective cohort study in the real world research, 2020.
 25. 劉臣恩、李俐瑤、郭乃華等：運用預設定資訊技術改善醫囑途徑與頻次開立疏失。醫療資訊雜誌 2020;29:13-24。
 26. 曾若婷、王慧瑜、林明輝：整合藥師臨床監測作業及電腦醫囑決策系統降低抗生素劑量疏失及藥物不良事件發生率。醫院 2013;46:26-35。
 27. 黃織芬：新智慧科技在藥事作業的應用。台灣醫學 2021;25:613-20。

Drug-Related Problems in the Intensive Care Units

Hsiu-Ling Kuo¹, Wen-Der Lin²

Abstract: Based on the importance of medication safety, this study analyzes the distribution of drug-related problems in the intensive care units of a teaching hospital in southern Taiwan, aiming to provide reference for healthcare professionals and reduce the occurrence of medication errors. This study was a cross-sectional retrospective medical record review study. Patients over the age of 20 who were admitted to the ICU from March of 2021 to February of 2022. Descriptive statistics were used to present the distribution of drug-related problems. The clinical pharmacists identified 142 drug-related problems in 29.9% of 354 study population. The mean age of the participants was 72.8 ± 13.3 years with male (56.8%) predominance and they took an average of 17.6 ± 9.4 medications. The principal problem was drug safety (66.2%). Regarding the cause of DRPs, the most frequently domains was dosing problems (38.5%), followed by therapeutic drug monitoring (29.1%). 60.7% of the drugs involved were antibiotics. For the clinical pharmacist interventions, the prescriber acceptance rate was 73.2% and 71.8% of the problems were solved. Overall, through the assessment and management of medication-related risks, the effectiveness and safety of medication treatment can be improved, thereby promoting the health of patients.

Keyword: drug-related problems, pharmacist, pharmaceutical care, ICU

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:415-25) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0003

¹Department of Pharmacy, Tainan Sin-Lau Hospital; ²Department of Healthcare Administration, Chang Jung Christian University, Tainan, Taiwan.

Received: January 22, 2024

Accepted: April 19, 2024

Address correspondence to: Hsiu-Ling Kuo, Department of Pharmacy, Tainan Sin-Lau Hospital, No.57, Sec. 1, Dongmen Rd., Tainan, Taiwan. E-mail: a0925047008@gmail.com

生醫個資利用之倫理與法遵考量

劉宜廉^{1,3} 林瑞珠² 范建得^{3,4}

摘要：桃園市政府自 2023 年 3 月起實施「桃園市擴大肺癌篩檢計畫」，提供 40 歲以上有肺癌風險因子者，免費的低劑量電腦斷層篩檢，至 2023 年底，近 2 萬名市民完成篩檢。由於該計畫涉及大量個人資料的收集、長期儲存與後續利用，如何運用這些資料，提供地方及國家公衛政策及精準醫學研究，並避免在使用個人資料時有違憲違法之虞，本文本諸 111 年憲判字 13 號判決所揭示憲法保障資訊隱私權之意旨，就該計畫涉及個人資料收集、儲存與利用，進行倫理合規與法遵之研析；包括有無適當的概括同意、完整的參與者事前告知及事後退出機制、篩檢結果或意外發現是否適當的回饋參與者，以及有無獨立監督機制等，藉以提出適於地方衛生局施政參考，並用於後續建置生物資料庫的推動。

關鍵詞：肺癌篩檢，低劑量電腦斷層篩檢(LDCT)，概括同意，倫理及法律與社會意涵(ELSI)，退出，人體生物資料庫、人體生物資料庫管理條例

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:426-33) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0004

背景

緣肺部低劑量電腦斷層(low dose computed tomography, 下稱 LDCT)為目前公認可偵測早期肺癌、協助及早介入治療的篩檢工具[1]，國民健康署於 2022 年 7 月辦理肺癌早期偵測計畫，主要針對 50 歲以上，重度吸菸或是具肺癌家族史者，提供 1 年 1 次免費 LDCT 篩檢；桃園市政府為擴大照顧更多市民健康，於 2023 年 3 月執行桃園市擴大肺癌篩檢計畫(下稱肺篩計畫)[2]，針對 40 歲以上市民，具有空氣汙染/油煙、菸品、職業暴露、相關疾病史/家族史等特定肺癌風險因子的民眾，提供每 3 年 1 次免費肺癌篩檢。

其進行方式係民眾透過桃園市政府衛生局(下稱桃園衛生局)預約平台填寫個人資料後，由桃園衛生局先確認是否符合資格，完成預約後，通知該民眾持 QR Code 及身分證明文件至合約醫院，由合約醫院向民眾依知情同意書說明，取得其同意並進行檢查。檢查結果於 6 週後寄送書面報告，若有疑似異常個案，合約醫院則安排個案回診，說明後

續處置建議，並安排追蹤檢查。此外，於檢查後的 1 個月內，合約醫院須將檢查結果，登錄至桃園市衛生局「健康促進整合資訊系統」，後續的陽性追蹤或肺癌確診結果，亦同步登錄。

由於篩檢計畫涉及大量桃園市民之個人健康資料之收集、長期儲存與後續利用，如何妥善運用這些珍貴資料，提供國家公共衛生政策評估及精準醫學大數據學術研究，以避免在二次使用個人資料時，有違憲違法之虞，故有先就相關法令如個人資料保護法(下稱個資法)、人體研究法(下稱人研法)及人體生物資料庫管理條例(下稱管理條例)等規定，併同其所涉及之倫理規範與社會正當性要求，加以審視，一併進行推動計畫調整之必要，僅詳述其要於後。

肺篩計畫的資料使用

首先，本肺篩計畫除了取得民眾同意收集其個人資料進行肺癌篩檢外，並本諸相應的倫理規範及法律要求，針對下列事項取得民眾同意：

一、歷次肺部電腦斷層影像上傳至桃園市政府衛

¹桃園市政府衛生局，²臺灣科技大學人文社會學院，³國立清華大學科技法律研究所，⁴國立清華大學醫學科學系

受文日期：2024 年 2 月 15 日 接受日期：2024 年 4 月 19 日

通訊作者聯絡處：范建得，國立清華大學科技法律研究所，新竹市光復路二段 101 號清華大學台積館 412 室。

E-mail: ctfan2@gmail.com

- 生局雲端資料庫，提供不同醫院或醫師，於看診或判讀報告時查詢，以綜合判斷肺部結節變化。
- 二. 執行檢查的醫院醫事人員，為判讀影像或評估檢查結果，得查詢民眾在其他醫院接受的胸部電腦斷層影像及報告。
 - 三. 檢查過程的資料如個案資料表、檢查影像及其結果報告，可用於後續政策分析及學術研究之用。
 - 四. 桃園衛生局得以非去聯結方式，保存檢查過程的所有資料 7 年，並可自行或委託學術研究機構，利用參與民眾的資料進行政策評估或學術研究，包括利用衛生福利部衛生福利資料科學中心全民健康保險資料、疾病篩檢或通報、癌症登記等，以及社會、經濟與地理資訊或其他政府公務統計資料。
 - 五. 提供檢查的醫院，可利用參與民眾的個人資料進行聯繫，以便提供後續追蹤與健康管理服務。
 - 六. 可利用參與民眾的個人資料進行聯繫，以提供健康管理、健康促進及篩檢通知等相關資訊。

法律分析

其次，本諸依法行政之原則，本肺篩計畫固屬公共衛生及精準健康之示範規劃案，然因涉及人民基本權，故此仍有就其法律定性、與倫理規範符合程度、與社會正當性加以審視之必要。

一. 肺篩計畫的法律定性

首先須探究者為肺篩計畫的屬性應如何定性？從其作業流程觀察，主要涉及個人資料的收集、處理、儲存與利用，如：提供健康管理、健康促進及篩檢通知等相關資訊，故有個資法的適用，應無疑義。此外，因同意書中亦同時告知參與篩檢民眾，「得以非去聯結方式保存檢查過程之所有資料 7 年，並可自行或委託學術研究機構，利用參與民眾的資料進行政策評估或學術研究」，故某種程度上亦涉及將檢查所獲取的資料長期儲存，以自行或供他人在未來進行學術利用，可能涉及人研法[3]或是管理條例的適用[4]。

由於 LDCT 檢查所產生的資料，主要是提供合約醫院和桃園衛生局，進行相關的診斷與後續健康評估等利用，故知情同意書的說明內容，主要聚焦在 LDCT 的風險利弊；換言之，原肺篩計畫的主要目的是為了提升發現早期肺癌的機率，非為了從事某種學術研究而取得民眾的肺部影像，亦非著眼於後續不特定目的之使用，包含各種統計、政策或學術利用，而必須預先取得參與者的同意。故此，本肺篩計畫所涵括供作未來不特定目的使用、長期儲存個人研究資料的目的，似乎已合於生物資料庫之應用態樣，而有釐清是否適用管理條例之必要。

查本肺篩計畫雖僅收集民眾 LDCT 影像，並無檢體的採集，是否適用管理條例，並無明文規定。然自目前管理條例修正草案觀之，顯然純以個人健康資料作為收集內容，但容有未來供不特定研究利用的資料庫，在立法政策上，亦傾向認定屬於人體生物資料庫之範疇[5]。

故本肺篩計畫的規劃，實應容留桃園衛生局因應未來修法變動所產生法遵風險以及後續建置人體生物資料庫之規劃參考(詳後)。畢竟管理條例主要適用於「以研究目的而使用人體生物資料」，有別於個人資料保護法，而處於特別法的地位[6]，故在依法行政的考慮上，桃園衛生局宜優先採行管理條例的規範框架，來建置相應的團隊與制度；包括：告知同意模式的調整、告知同意事項的修改、內部倫理、法律與社會意涵(ethical, legal and social implications, 下稱 ELSI)單位的建置、資訊安全規範的制定、研究資料釋出的規劃等等，以利後續政策之持續推動。

其次，針對本肺篩計畫所建置「原基於特定目的收集、但經長期儲存轉而供不特定目的研究用」的個人健康資料資料庫，同樣面臨法規變動之環境中，例如憲法法庭 111 年 8 月的第 13 號判決(下稱 111 年憲判字 13 號判決)[7]，便認為健保資料庫在缺乏個人資料獨立監督機制及相關程序保護措施、對於對外利用的主體、目的、要件與方式等重要事項缺乏明確規定、未賦予民眾請求停止利用或刪除之權能，違背憲法保障資訊隱私權之意旨，相關機關須在 3 年內完成相對應法令規劃。面對法制環境的不確定性，不論在現階段或未來計畫推動的組織面與程序面設計上，以管理條例為法制基礎，

應是桃園衛生局的最適合選擇。

蓋因當本肺篩計畫附帶蒐集的健康資料，要提供研究機構或是產業做二次利用時，顯然必須符合 111 年憲判字 13 號判決意旨之要求及後續的法規要求，而在當前法律環境未臻明朗之際，根本之計，應是透過桃園衛生局建置人體生物資料庫，調整參與者同意書內容、賦予參與者退出權及導入獨立監督機關的監督管理，來解決所謂的二次利用適法性問題最為允當。準此，固然現階段本肺篩計畫尚無管理條例之適用，然先以契合未來建置人體生物資料庫為作業基礎的設想為前提，按合憲、合規的方式來規劃本肺篩計畫，應有其高度價值。

二. 潛在的法遵風險與倫理疑義

承上所述，進一步審視本肺篩計畫的整體規劃，其中涉及受檢民眾的自主權保護、獨立監督機制的設計與資料的管理及釋出規劃等部分，均涉及核心的倫理、法律及社會疑義，而有進一步加以釐清的必要：

(一) 自主權保護部分

1. 在知情同意方面

審視計畫書原有的告知同意書內容可知，針對肺癌篩檢部分，確實相對特定、清楚，使參與民眾能明確了解潛在風險與利弊，但在後續的醫學、政策、統計研究等利用方面，在主體、程序、要件等層面即相對留白，而具備概括同意的性質。雖管理條例容許基於生物醫學研究之目的，生物資料庫的設置者得以概括方式，進行知情同意的說明[8]，但基本上仍是「限定於生物醫學研究之範疇」，且搭配有參與者退出權、組織面(即倫理委員會之監督管理)與程序面(主管機關審查告知同意書、資訊安全規範、設置計畫、資料庫之運用等)的保障。

本肺篩計畫的使用目的除肺癌篩檢外，倘外延至健康管理、政策、統計、學術研究等高度不確定的使用目的，則幾乎涵蓋所有可能的利用面向，而有妥善加以處理之必要。原則上，在未有上述程序面與組織面的配套前，如採取較管理條例更寬泛的概括同意，可能逾越現行法概括同意之界線[9]。尤其當涉及生物樣本、基因數據等高度敏感個資時，如在未經明確同意的情況下，僅透過「概括同意」流程，便將這些資訊用於其他研究項目，將會

被質疑是否損害民眾的隱私權[10]。

準此，借鏡國際的發展趨勢[11]，亦即除一般事前同意外，亦可搭配事後退出的知情同意模式。換言之，本文建議本肺篩計畫，除事前有取得當事人的概括同意外，一併提供參與者退出權，讓參與者享有拒絕健康資料被二次使用的選擇機會，這種設計，則將比一般的事前概括同意，更能保護當事人之資訊自決權，並符合前述釋憲案的要求。

2. 在意外發現(incidental finding)的告知方面

所謂的意外發現，係指關於特定個人，在檢查或是研究過程中，於原規劃目的外，就健康有潛在重要性的發現而言[12]。在 LDCT 影像資料的後續處理上，除了追蹤陽性個案的肺部狀況外，如在追蹤的過程當中，意外發現有致病的家族遺傳，如：肺氣腫、心血管疾病、乳房腫瘤等[13]，而必須針對參與者的家屬進行風險告知或諮詢的情形時，應遵循的作業流程為何？是否由臨床醫師逕行通知解說，本肺篩計畫未有明確規劃。

雖然國際間針對生物資料庫意外發現議題，尚未有發展出原則性規範或指引[14]，但既然 LDCT 檢查資料的使用將包括後續追蹤與健康管理，為貫徹肺篩計畫防患未然之目的，應就此意外發現的情形，同時規劃相應的團隊或協調機制，例如在知情同意程序中，先行詢問參與者是否願意被告知意外發現？說明研究者/資料庫處理「意外發現」的方式，搭配臨床專業判斷的治理架構，將意外發現對病人家屬造成的衝擊降至最低，同時也能發揮本肺篩計畫的預防醫學共伴效益。

3. 在退出機制方面

誠如大法官釋字第 603 號所述，人民對其個人資料之使用有知悉與控制權，以及資料記載錯誤之更正權[15]，加上個資法、人研法、管理條例[16]，皆有類似退出、要求停止或刪除個人資料收集、處理或利用的規定，凡此皆為我國法制上保障個人資料自主權之體現。在本肺篩計畫中，雖要求應依照個資法規定進行相關的個資保護，然缺少參與者得請求退出或停止處理的明確說明。就此，因其實踐方式相對困難，故才有綜合概括同意輔以退出權的動態同意(dynamic consent)之設計[17]，並得到聯合國生命倫理委員會支持[18]及 UK Biobank 的採行[19]。

換言之，對於參與者而言，動態同意機制的優

點，除了強化參與者對於研究者的信任程度外[20]，在於節省許多徵詢同意所需的成本，解決因同意成本過高，而不得不實施概括同意的情形，從而更加保障參與者的資料自主權[21]。按動態同意的概念是開發一個去中心化應用程式(decentralized application, 下稱 DAPP)，允許參與者隨時存取和修改他們的同意內容，並能透過 DAPP 追蹤和跟進人體生物資料庫中的各種動向，這讓參與者與生物資料庫之間能隨時保持互動[22]。如本肺篩計畫應用這個設計，將回歸人研法與管理條例之規範，朝向資料生物資料庫(data biobank)之建置規劃，讓本肺篩計畫所獲取的健康資料，可以合法的二次利用，同時兼顧維護參與者自主權及減輕生物資料庫執行成本。

4. 在不當聯結禁止原則方面

本肺篩計畫係屬於給付行政，為避免有民眾誤解如不同意提供其健康資料供第三方使用，就不能獲得免費 LDCT 檢查的不當聯結，導致違反行政法上的「不當聯結禁止原則」。建議本肺篩計畫在執行過程，除可參考國民健康署之範本[23]，將接受服務的同意與提供健康資料供第三方使用的同意列在同一份同意書上外，更應配合後續設置生物資料庫的規劃，參考當前臺灣人體生物資料庫的作業方式，回歸以參與者之知情同意為基礎的作業方式，由合約醫院個管師在告知過程中，清楚向參與者特別說明，即使不同意將健康資料供第三方使用，也不會影響是否接受免費的 LDCT 檢查。

之後再請參與者針對「桃園市擴大肺癌篩檢計畫-低劑量電腦斷層掃描檢查同意書」[2]中，就參與者同意接受 LDCT 檢查，以及同意附帶收集健康資料供第三方使用等兩個選項，分別簽署「檢查同意書」及「附帶收集健康資料供第三方使用同意書」。準此，在遵循國民健康署之先例及台灣人體生物資料庫之實踐經驗前提下，應可避免違反不當聯結禁止原則之疑義。

(二) 獨立監督機制的設置

由於本肺篩計畫涉及跨層級醫院，甚至未來可能跨縣市的收案，其規模、數量致影響層面持續擴大，其後在運作上更涉及大量影像資源釋出的分配公平性及權益歸屬問題。此時，為符合社會正當性的期待，對於外部監督(行政、司法)的依賴將日

益增加，而這正是上述 111 年憲判字 13 號及釋字 603 號所揭櫫組織與程序保障有賴獨立監督，人研法要求倫理審查委員會、管理條例要求設置倫理審查會的主要原因[24]。

具體言之，凡涉及個人資料之研究利用，除一般個案研究須經過機構內部獨立的審查機制加以審查，以確保其倫理正當性外，當涉及大量生醫資料使用時，則有必要建置於行政機關外的獨立監督機構，以確保計畫在收案、儲存、處理與利用上，皆能符合相關法令或倫理規範；包括審視合約醫院的品質、人員之專業性、符合個資法要求的保密措施等；尤其在續行推動的生物資料庫建置與營運上，有合於倫理、法規與社會正當性期待的獨立監督機制。目前國家發展委員會已經開始籌設個人資料保護委員會，然其運作方式、資安標準、執行方式等，均有賴進步的完備，也是本肺篩計畫的續行推動所必須加以優先關注之事項[25]。

(三) 資料管理與釋出程序保障的制度化

雖現階段有關本肺篩計畫參與者資料，以符合多目的使用的概括同意形式取得，然實質上，並未及於下一階段建置生物資料庫(詳後)後的使用方式、管理流程；包括釋出的原則(釋出的要件、審查的標準、開放利用的對象)及回饋機制等；簡言之，雖目前尚無即刻資料釋出的需求，但應在計畫執行過程，預先容留後續發展的倫理與法遵基礎。準此，似可參酌台灣人體生物資料庫，提供研究申請流程及所需文件等釋出規定[26]，預先透過明確的規範，制定應遵守的作業流程，除可確保計畫執行的倫理、法律遵循外，亦較能透過公開透明的揭露，以取得參與者的信賴。

結論與建議

有關肺篩計畫後續推動之借鑑方面，首先應從如何落實 111 年憲判字 13 號及釋字 603 號所揭櫫組織與程序保障之原則著眼；針對大規模收案、長期儲存、供不特定目的利用的個人資料庫，包括其對於對外利用的主體、目的、要件與方式等重要事項之規範、賦予民眾請求停止利用、或刪除之自主權等諸多問題宜妥適因應。此外，目前管理條例毋寧是能在兼顧最大使用彈性(容許供生物醫學研

表一：個資法、研究法、管理條例三法比較

	個人資料保護法	人體研究法	人體生物資料庫管理條例
自主權保障	V	V	V
獨立監理機制	X	V	V
作業程序保障	X	X	V

究用之概括同意)的前提下，又能相當程度符合憲法保障個人資訊隱私權所需之程序，與組織保障要求的法遵依據。準此，在現階段的組織規劃上，相較於個資法、人研法，顯然應以管理條例(如表一)的規範架構為基礎，來勾勒出本節檢計畫下一階段的組織營運框架；僅略述其要如下：

一. 以管理條例的架構為主臬，擘畫組織與工作團隊

(一) 成立具備倫理治理及諮詢功能的獨立監督單位在組織面的監督管理，宜規劃獨立的監督機制，且應適當的告知參與者，除明確化資料庫的治理架構外，亦較能符合當前法令與憲法保障個人資料隱私的基本要求。

(二) 組成專責倫理、法律及社會風險(ELSI)工作團隊

LDCT 之影像資料屬個人健康相關資料，有其高度敏感性，再加上本肺篩計畫日後可能長期收集儲存個人資料，且提供較一般人體生物資料庫更廣泛的使用(即不限於生物醫學研究)，可以預見在未來資料庫的運作上，將持續面臨法律及數位資料治理面相的挑戰。故在規劃上，宜參照世界各大生物資料庫的規格[27]，設置相應倫理法律團隊，除完善整體運作的社會正當性外，更能持續針對多樣的 ELSI 議題，培育人才、累積專業知識，並提升資料庫治理的法遵涵養。

二. 配合計劃的實施藍圖，整點應遵行的倫理及法律規範，調修法遵文件

鑑於本肺篩計畫之成果，將用於未來多重不特定使用目的之需求，故應補強法定「概括」的知情同意設計，使之能適用於不同資料庫的使用，其中包括個資法、人研法、管理條例等法遵要求。就此，應斟酌增設專責組織或團隊，持續盤點相關作業流程及其表格、文件，以利進一步發現，計劃廣

續推動的潛在法遵風險而有所因應。

三. 發展策略宜導入多方合作管道，嵌入國家生醫產業發展生態系

在策略面，首先應將國家政策與法令的可能變動納入考慮，雖然目前管理條例，是相對理想的衛生局雲端資料庫建置法源依據，但因涉及的使用情境相當多元，不僅資料可供利用的範圍涵蓋甚廣，包含：研究、政策評估、健康管理、診斷、統計，可串連、連結的資料庫類型也不一而足，包括：衛生福利部衛生福利資料科學中心全民健康保險資料、疾病篩檢或通報、癌症登記、社經與地理資訊或其他政府公務統計資料等，從而各自涉及不同的法令規範。故此，除了在組織層面保留最大法遵彈性外，亦應考慮與其他生物資料庫合作的可能性，藉以嵌入行政院所規劃的生醫產業發展生態系，進而發揮本節檢計畫所累積個人資料的潛在價值。

最後，現階段桃園市衛生局以 LDCT 影像為標的之生物資料庫，不應僅侷限於單純之檢體收集、儲存及釋出，反而應更積極用於推動、整合生醫研究，使之成為具有永續經營價值人體生物資料庫。故此，在本文研議出倫理及法遵的數位化治理機制下，透過桃園市政府與台灣人體生物資料庫的合作，提出兩種可能的續行推動方案，其一是將本肺篩計畫轉型為人體生物資料庫，由桃園市衛生局作為設置者；其二則是積極的與既有國家級的人體生物資料庫或資料中心合作，例如國家衛生研究院人體生物資料庫，以完善本肺篩計畫的相關資料治理環節，如基於資訊隱私之保護、當事人自主權之尊重，提供監督機制，解決生醫資料二次利用之問題，並利用該生物資料庫機構已建構的釋出與合作網絡，打通產、官、學的互惠交流，發揮本肺篩計畫影像資料所潛藏的運用價值，將有助於提昇地方公衛醫療研究及施政能力，並有益於國家生醫產業的發展與跨國性合作。

致謝

本研究感謝林瑞珠教授提出原始概念；感謝桃園市政府衛生局楊佩君、余依靜、黃翠咪、葉潔瑩、林幸慧等的協助。謹致上最深的謝忱。

聲明

本研究之利益衝突：無；本文的第一作者除了是桃園市政府衛生局長外，亦是國立清華大學科技法律研究所博士候選人；本文之撰寫，係鑑於健保釋憲案之爭議，進而討論生醫個資的收集、儲存與利用之倫理與法遵考量等問題，有關提及桃園擴大肺癌篩計畫，僅為範例說明，故應未涉及政策宣傳或替政策辯護情事。知情同意：無。受試者與實驗動物權益：無人體或動物實驗。

參考文獻

- Amicizia D, Piazza MF, Marchini F, et al. Systematic review of lung cancer screening: Advancements and strategies for implementation. *Healthcare (Basel)* 2023;11:2085.
- 桃園市政府衛生局健康篩檢專區。https://health.tychb.gov.tw/tyhpPublic/Accessed December 6, 2023.
- 人體研究法第四條：「人體研究(以下簡稱研究)：指從事取得、調查、分析、運用人體檢體或個人之生物行為、生理、心理、遺傳、醫學等有關資訊之研究。」
- 人體生物資料庫管理條例第三條：「生物資料庫：指為生物醫學研究之目的，以人口群或特定群體為基礎，內容包括參與者之生物檢體、自然人資料及其他有關之資料、資訊；且其生物檢體、衍生物或相關資料、資訊為後續運用之需要，以非去連結方式保存之資料庫。」
- 人體生物資料庫管理條例第三條有關生物資料庫定義之修正，主管機關認為「因應精準醫療及新興資訊科技發展，人體基因、生物標記、醫學影像等生物資料運用發展多元，針對是類生物檢體所衍生之數據、資料及資訊，生物資料庫亦有蒐集、運用之需求，為使相關管理規範架構完整，爰修正生物資料庫之名詞定義，規定生物資料庫所蒐集、處理之項目，得單獨或同時為生物資料、生物檢體，並擴大其後續應用，包含生物醫學研究、生物科技研發運用等」(參人體生物資料庫管理條例修正草案 2023.3 月版，https://www.ttyl.mohw.gov.tw/public/law/9bc678096782b7518558e88e08bebe66.pdf) Accessed Dec 6, 2023.
- 蔡奉真：淺談生醫研究中隱私權保障規範-以人體研究法、人體生物資料庫管理條例與個人資料保護法三者競合為中心。司法新聲 2013;107:47-60。
- 有關 111 年度憲判字 13 號內容。https://cons.judicial.gov.tw/docdata.aspx?fid=38&id=309956/ Accessed January 3, 2023.
- 張兆恬：人體生物資料庫之隱私權爭議：美國法的啟示。法律與生命科學 2016;5:29-46。
- 鐘苡甄：探討我國關於人體生物資料庫個資取得之同意規範。經貿法訊 2020;268:17-23。
- Steinsbekk KS, Kåre Myskja B, Solberg B. Broad consent versus dynamic consent in biobank research: Is passive participation an ethical problem? *Eur J Hum Genet* 2013;21:897-902.
- Wolf SM, Crock BN, Van Ness B, et al. Managing incidental findings and research results in genomic research involving biobanks and archived data sets. *Genet Med* 2012;14:361-84.
- 何之行：英國生醫健康資料之整合應用與資料治理規範。月旦法學雜誌 2022;331:9-23。
- Penha D, Pinto E, Monaghan C, et al. Incidental findings on lung cancer screening: Pictorial essay and systematic checklist. *J Bras Pneumol* 2022; 48:e20210371.
- Bamberg F, Kauczor HU, Weckbach S, et al. German national cohort MRI study investigators. Whole-body MR imaging in the German National Cohort: Rationale, design, and technical background. *Radiology* 2015;277:206-20.
- 大法官釋字第 603 號：「維護人性尊嚴與尊重

- 人格自由發展，乃自由民主憲政秩序之核心價值。隱私權雖非憲法明文列舉之權利，惟基於人性尊嚴與個人主體性之維護及人格發展之完整，並為保障個人生活私密領域免於他人侵擾及個人資料之自主控制，隱私權乃為不可或缺之基本權利，而受憲法第 22 條所保障(本院釋字第 585 號解釋參照)，其中包含個人自主控制其個人資料之資訊隱私權，保障人民決定是否揭露其個人資料、及在何種範圍內、於何時、以何種方式、向何人揭露之決定權，並保障人民對其個人資料之使用有知悉與控制權及資料記載錯誤之更正權」參見：<https://cons.judicial.gov.tw/docdata.aspx?fid=100&id=310784&rn=12732/> Accessed Jan 3, 2023.
16. 個資法第 3 條；人研法第 14 條；管理條例第 8 條。
 17. Dankar FK, Gergely M, Malin B, et al. Dynamic-informed consent: A potential solution for ethical dilemmas in population sequencing initiatives. *Comput Struct Biotechnol J* 2020;18:913-21.
 18. Kim OJ. Biomedicine research in Big Data era: Perspective of international bioethics committee, UNESCO, presented in 2019 Symposium of Taiwan Society for Biopreservation and Biobanking. *Toward a Sustainable Taiwan Biobank & Ethical Governance Framework* 2019; Dec.16-17.
 19. Eisenhauer ER, Tait AR, Rieh SY, et al. Participants' understanding of informed consent for biobanking: A systematic review. *Clin Nurs Res* 2019;28:30-51.
 20. Chang CT. Bank on we the people: Why and how public engagement is relevant to biobanking. *Mich Tech L Rev* 2019;25:239-301.
 21. Budin-Ljøsne I, Teare HJ, Kaye J, Beck S, et al. Dynamic consent: A potential solution to some of the challenges of modern biomedical research. *BMC Med Ethics* 2017;18:4.
 22. Mikkelsen RB, Gjerris M, Waldemar G, et al. Broad consent for biobanks is best -provided it is also deep. *BMC Med Ethics* 2019;20:71.
 23. 衛生福利部國民健康署肺癌早期偵測計畫。A040170071010500-1121012-3000-066.pdf (rootlaw.com.tw) / Accessed March 9, 2023.
 24. 人研法第 5 條、第 16 條以下；管理條例第 5 條。
 25. 個人資料保護委員會籌備處。 <https://pdpc.gov.tw/> Accessed March 10, 2023.
 26. 台灣人體生物資料庫官網。 <https://www.biobank.org.tw/fd.php?category=1/> Accessed January 13, 2023.
 27. Denny JC, Rutter JL, Goldstein DB, et al. The "All of Us" research program. *N Engl J Med* 2019;381:668-76.

Ethical and Legal Aspects in the Use of Biomedical Data

Yi-Lien Liu^{1,3}, Jui-Chi Lin², Chien-Te Fan^{3,4}

Abstract: The Taoyuan City Government has implemented the “Taoyuan early Lung Cancer Screening Program” from March 2023, providing free low-dose computed tomography lung cancer screening (LDCT) services to citizens over 40 years old with lung cancer risk factors. By the end of 2023, nearly 20,000 people have been screened. Since the screening program involves the collection, storage and subsequent use of a large amount of personal health data, how to use this data to provide public health policy and precision medicine research, and avoid constitutional violations when using personal data is a concern. This article examines the part of the Taiwan Constitutional Court's Judgment No. 13 of 2022 regarding the constitutional protection of the right to privacy of personal information, and examines whether the collection, storage and use of personal data in this screening program complies with ethical and legal considerations, such as whether there are complete participants in advance notification and subsequent withdrawal mechanisms, whether screening results or incidental findings are reported back to participants, and whether there is an independent supervisory authority. This article will serve as important references for the public health department in planning and building a biobank in the future.

Key Words: lung cancer screening, low dose computed tomography (LDCT), broad consent, ethical, legal and social implications (ELSI), op-out, biobank, human biobank management act

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:426-33) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0004

¹Department of Public Health, Taoyuan City; ²College of Liberal Arts and Social Sciences, National Taiwan University of Science and Technology, Taipei; ³Institute of Law for Science and Technology, National Tsing Hua University; ⁴Department of Medical Science, National Tsing Hua University, Hsinchu, Taiwan.

Received: February 15, 2024

Accepted: April 19, 2024

Address correspondence to: Chien-Te Fan, Bioethics & Law Center, National Tsing Hua University, 412R TSMC Building, No. 101, Sec. 2, Kuang-Fu Road, Hsinchu, Taiwan. E-mail: ctfan2@gmail.com

雙基胜肽酶抑制劑引發類天疱瘡之病例

陳強儀 卜宜芝 蔡承烜

摘要：雙基胜肽酶抑制劑(dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, DDP-4i)是臨床上廣泛使用的口服血糖藥物，具有很高的安全性。然而其仍然可能發生罕見且嚴重的藥物不良反應。本案例是一位 76 歲男性病人，因為皮膚反覆水泡而入院，經進一步之詳細藥史檢視後，高度懷疑為藥物相關類天疱瘡(drug-related bullous pemphigoid)，經抗基底膜抗體(anti-basement membrane zone antibody, Anti-BMZ Ab)檢驗仍然無法確定診斷。進一步進行皮膚切片(skin biopsy)與病理免疫螢光檢查(immunofluorescence)報告後，與皮膚科及病理科醫師討論完後才確定診斷為類天疱瘡，並依據症狀給予用藥治療後改善。臨床上許多的疾病，診斷上賴於身體評估或單純血液檢驗是不足的，經常需要進一步釐清用藥史甚至進行組織切片，並與多專科醫師共同討論，才可以得到正確的診斷給予及時的治療。

關鍵詞：雙基胜肽酶抑制劑，糖尿病，類天疱瘡，皮膚切片，免疫螢光檢查

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:434-8) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0005

前言

皮膚產生水泡、糜爛或各種非特異性皮膚症狀之疾病有很多種，需由實驗室檢查來確定診斷[1]，老年、有多重共病合併使用雙基胜肽酶抑制劑(dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, DPP-4i)之患者，類天疱瘡之機率會增加 2.2 倍。近 20 年盛行率有逐漸上升，從 1.9 倍上升到至 4.3 倍[2,3]，與 DDP-4i 及高齡化相關[1]。

典型的臨床表現會出現水泡與糜爛，亦可能出現搔癢或非特異性類濕疹的皮膚症狀[1]。以皮膚切片(skin biopsy)與直接免疫螢光檢查(direct immunofluorescence, DIF)能確定診斷[4]。確立診斷後需停用 DDP-4i[5]，依皮膚症狀使用局部類固醇、口服類固醇與免疫調節效用之 doxycycline 治療[6]。類天疱瘡之死亡與發病年齡高、延遲診斷、多重用藥相關，常因相關併發症引發死亡[7]，及時評估與診斷很重要。

本文為 1 位 76 歲男性並具多重共病之案例，因血糖控制不佳就醫，住院後發現皮膚反覆水泡發生，以下我們將詳細描述此病人臨床表現、診斷方

式及治療過程，藉此期能讓第一線醫護人員了解，在臨床不常見與容易錯失診斷良機的疾病，以提升早期診斷與治療，並降低死亡率。

病例報告

病人為 76 歲男性，過去病史為腦血管中風、心臟衰竭、冠狀動脈疾病、高血壓、糖尿病、慢性阻塞肺部疾病約 10 年，近 8 年因慢性腎臟疾病接受血液透析，近 2 年身體功能退化後臥床，居住在護理之家。入院前 2 週攝取較多糖份食物與血糖值偏高，就診後增加口服降血糖藥物使用。此次因突發意識改變與呼吸喘送醫，安排入院治療。近半年陸續有皮膚反覆水泡，就醫後給予外用藥膏 Neomycin 擦拭，但水泡並未改善。

經檢驗與影像判讀後診斷為肺部感染、低血糖，疑似因血糖用藥過量與體表多處水泡安排住院。住院後給予經驗性抗生素 cefepime 治療肺部感染，因低血糖暫停使用口服降血糖藥，維持鼻胃管灌食與監測血糖數值，檢測糖化血色素為 8.0%，感染、血糖穩定與呼吸型態和意識恢復穩定，給予

國立臺灣大學醫學院附設醫院內科部整合醫學科

受文日期：2023 年 9 月 20 日 接受日期：2023 年 10 月 20 日

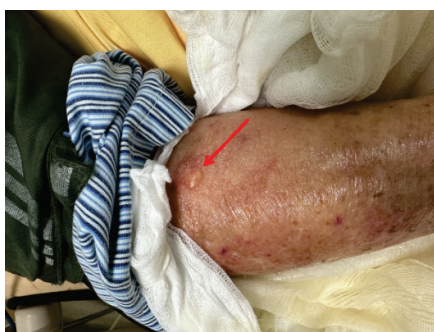
通訊作者聯絡處：陳強儀，國立臺灣大學醫學院附設醫院內科部整合醫學科，台北市中山南路 7 號 整合醫學科 7A 病房。E-mail: chiangyichen@ntuh.gov.tw, a865292@gmail.com



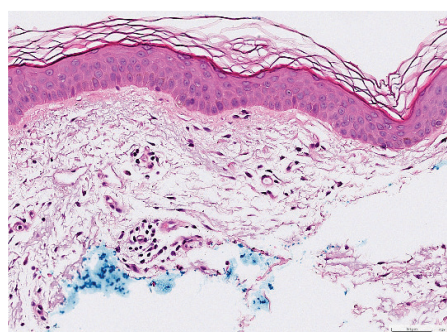
圖一：入院第 2 天-臀部



圖三：使用 Linagliptin 1 週後-左前臂



圖二：入院第 2 天左手水泡



圖四：皮膚病理切片-40 倍鏡

口服降血糖藥 repaglinide 使用。理學檢查發現皮膚多處水泡，多分布於雙上肢與軀幹，佔身體皮膚表面積(body surface area, BSA)約 10%(圖一、二)。

因皮膚反覆產生水泡，與皮膚科醫師共同討論後，因個案近半年使用口服降血糖用藥 linagliptin(DDP-4i)，疑似為藥物導致之類天疱瘡，給予類固醇藥物(predonine 10mg BID)治療與口服 doxycycline 使用，未進行皮膚細菌培養。左手水泡皮膚切片之病理組織結果為水腫性水疱(edema blister)，同時檢視近半年外院檢測抗基底膜抗體(anti-basement membrane zone antibody, Anti-BMZ Ab)為 1:80 陽性，於住院期間再次檢驗 anti-BMZ 為 1:10 陰性，因皮膚病理組織初步排除為類天疱瘡，故停止使用類固醇藥物與口服 doxycycline，皮膚無新水泡產生。血糖值逐漸升高，將口服短效促進胰島素分泌劑(insulin secretagogue)repaglinide 更改為 linagliptin。使用 linagliptin 1 週後，全身皮膚之水泡變嚴重(圖三)，與皮膚科醫師討論後，考量與使用 linagliptin 相關、故停止使用 linagliptin，更改回 repaglinide。

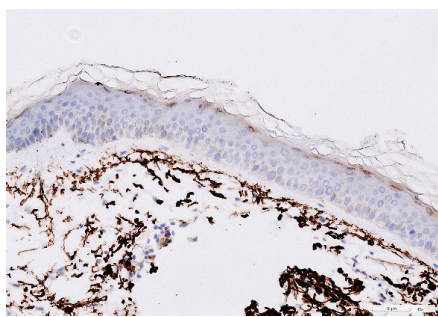
依據皮膚切片(圖四)，以免疫組織化學染色法(immunohistochemistry, IHC)(圖五)與進一步 DIF(皮膚科未留存照片)顯示為類天疱瘡，IgG 與 C3 呈現線性基底膜區，以 C4d 染色顯示沿基底膜區域沒有沉積，以 DIF 確定診斷為類天疱瘡，與使用 DDP-4i 相關，通報 DDP-4i 之藥物不良反應。

後續給予皮膚使用局部類固醇藥物(clobetasol cream)、口服類固醇(predonine 15mg BID)與 doxycycline 治療，停止 linagliptin 使用及上述治療後皮膚水泡大幅地改善(圖六)。在肺部感染與皮膚控制穩定下，逐漸減量口服類固醇劑量(predonine 10mg QD、5mg QN)、返回原護理之家照護，個案持續於本院皮膚科門診定時回診追蹤中，經由目前門診紀錄無水泡復發之情形。

討論

一. 類天疱瘡之流行病學與臨床表現

類天疱瘡(bullous pemphigoid)是一種罕見的自體免疫性水疱，致病機轉為自體抗體攻擊真皮表



圖五：IHC，以 C4d 染色



圖六：停 linagliptin 10 天後-左前臂

皮連接處半胞橋小體 (hemidesmosomes) 中的 BP180 (BPAG2) 與 BP230 (BPAG1)，而造成表皮基底膜和基底膜的連結，而產生皮膚水疱[1]。

類天疱瘡主要發生於老年、女性與多重共病之患者[2]，類天疱瘡患者常見慢性疾病包括高血壓、糖尿病和牛皮癬；死亡風險與發病年齡高、延遲診斷、糖尿病合併症及多重用藥相關[7]。皮膚之表現在臉部、軀幹與四肢，老年人的類天疱瘡表現會出現水疱、糜爛、結痂及全身出現紅斑[4]。出現水疱之前，通常會出現前驅症狀，特徵為嚴重瘙癢或非特異性皮膚症狀，包括濕疹、蕁麻疹、丘疹或被抓破的病灶[1]。20 到 30% 的類天疱瘡患者沒有發生水疱，導致延遲正確診斷[4]。類天疱瘡之症狀嚴重度，與治療的副作用皆會造成死亡率增加，故臨床上需對此疾病有高度警覺。

本個案為 76 歲男性長者，性別雖不在高盛行率之流行病學，但其年齡與本身之慢性疾病為好發族群。初期臨床表現之非特異性皮膚症狀為濕疹與被抓破的病灶，分佈在常見之軀幹與四肢，並沒有典型的水疱。

二. 類天疱瘡之診斷

類天疱瘡需依靠臨床病史與理學檢查去鑑別，要與其他水疱性疾病作區分，初步診斷可以血清學 (serological assays) 之 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 檢測血清或水疱液體中是否有抗基底膜抗體 (anti-BMZ Ab)，此抗體會造成皮膚底層之破壞[1,4]。若檢測中無法針對檢體有效地做吸附測定，可能會無法測得抗體而有效診斷。進一步診斷方法包括皮膚切片、直接免疫螢光檢查 (direct immunofluorescence, DIF) 與 H&E 染色 (hematoxylin-eosin staining)[1,4]。DIF 為類天疱瘡診斷的黃金標準，水疱形成於表皮下，且含有大量嗜酸性細胞浸潤，可看到 IgG 或 C3 在皮膚的真皮與表皮交界處，也會發現 IgE 上升[4]。

本個案依據臨床病史病程與身體檢查，高度懷疑為類天疱瘡。Anti-BMZ Ab 檢驗呈現陰性，且初步皮膚切片結果為水腫性水疱 (edema blister)，並未診斷類天疱瘡，但在服用 DPP-4i 後，其皮膚狀況又開始出現新的水泡，再次檢驗 anti-BMZ Ab 仍呈陰性，同時以皮膚切片進行 DIF 後確定診斷類天疱瘡，故在臨床表現高度懷疑為類天疱瘡時，血清抗原測定的結果不一定準確，若病情反覆發生或治療效果不佳時，應及早進行皮膚切片與 DIF 加以診斷。

三. 類天疱瘡與雙基胜肽酶抑制劑

有超過 60 種藥物會誘發類天疱瘡，包括抗生素、利尿劑、血壓藥、抗 TNF- α 藥物、DDP-4i 和疫苗，以 DDP-4i 引發類天疱瘡的風險最高[4]。DDP-4i 與類天疱瘡的病理機制仍未明確，DDP-4i 是一種細胞表面纖溶酶原受體 (cell-surface plasminogen receptor)，可激活纖溶酶原 (plasminogen) 形成纖溶酶 (plasmin)，增加嗜酸性細胞趨化因子 (eotaxin) 的活性及促發炎細胞因子 (proinflammatory cytokines)，導致皮膚嗜酸性粒細胞 (eosinophils) 被激活和水疱形成[5]。使用 DDP-4i (vildagliptin、sitagliptin、linagliptin) 與糖尿病患者發生類天疱瘡的風險皆顯著增加近 3 倍[1]，其中以 vildagliptin 風險的相關性最強[4,5]，且男性風險大於女性[5]，老年患者接受 DDP-4i 治療後與發生類天疱瘡相關，在老年患者開立 DDP-4i 時，須密

切觀察是否有皮膚病灶[2]。出現類天疱瘡時，應立即停用 DDP-4i，停藥後會有明顯改善[5]。若皮膚未改善，建議以局部類固醇為類天疱瘡的第一線治療，對治療有耐受性時可增加使用口服低劑量的 prednisolone，在輕度至中度類天疱瘡患者合併使用 doxycycline，亦可改善皮膚症狀[6]。

本個案為糖尿病病患有多重共病之老年病人，近半年開始服用 DDP-4i 後出現全身之皮膚水泡，在停藥後皮膚狀況改善，但未於第一時間確診類天疱瘡，而續服用 DDP-4i 下，四肢與軀幹之皮膚又出現水泡，經皮膚切片之 DIF 確定診斷類天疱瘡，且判定與 DDP-4i 相關，並進行藥物不良反應通報。治療方式以給予局部類固醇用藥、口服低劑量 prednisolone 與口服 doxycycline，臨床皮膚表現明顯改善。在整體狀況治療穩定後，安排返回原護理之家照護，並於本院皮膚科門診追蹤。

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. Lee SG, Lee HJ, Yoon MS, et al. Association of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor use with risk of bullous pemphigoid in patients with diabetes. *JAMA Dermatol* 2019;155:172-7.
2. Thewjitcharoen Y, Wanothayaroj E, Thammawiwat C, et al. Clinical features and outcomes of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid (DPP4i-associated BP) in Thai patients. *Case Rep Endocrinol* 2020;2020:8832643.
3. Wu CY, Wu CY, Li CP, et al. Association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of bullous pemphigoid in patients with type 2 diabetes: A population-based cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2021;171:1-10.
4. Tasanen K, Varpuluoma O, Nishie W. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid. *Front Immunology* 2019;10:1238.
5. Kridin K, Bergman R. Association of bullous pemphigoid with dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors in patients with diabetes: Estimating the risk of the new agents and characterizing the patients. *JAMA Dermatol* 2018;154:1152-8.
6. Kimura K, Kawai K. Doxycycline as an initial treatment of bullous pemphigoid in Japanese patients. *J Cutan Immunol Allergy* 2020;3:80-5.
7. Meijer JM, Diercks GF, de Lang EW, et al. Assessment of diagnostic strategy for early recognition of bullous and nonbullous variants of pemphigoid. *JAMA Dermatol* 2019;155:158-65.

Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor (DDP-4i) Associated Bullous Pemphigoid

Chiang-Yi Chen, Yi-Chih Pu, Cheng-Hsuan Tsai

Abstract: Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor (DDP-4i) is a clinically widely used oral hypoglycemia agents with high safety. However, rare and serious adverse drug reactions can still occur. This case is a 76-year-old male patient who was admitted to the hospital for recurring bullous. After a detailed review of his medication history, drug-related pemphigoid (bullous pemphigoid) was highly suspected. We checked several times of serum antibody, a definitive diagnosis could not be established. After the skin biopsy and direct immunofluorescence (DIF), discussed with the dermatologist and pathologist, bullous pemphigoid was diagnosed. The patient's condition improved with appropriate treatment based on the symptoms. For many clinical diseases, the diagnosis of many diseases often requires more than physical assessment or simple blood tests. It often involves clarifying medication history or tissue biopsy, and collaborating with multiple specialists to reach a correct diagnosis and provide timely treatment.

Key Words: dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, diabetes mellitus, bullous pemphigoid, skin biopsy, immunofluorescence

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:434-8) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0005

Multidisciplinary Medicine, Department of Intern Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.

Received: September 20, 2023

Accepted: October 20, 2023

Address correspondence to: Chiang-Yi Chen, Multidisciplinary Medicine, Department of Intern Medicine, National Taiwan University Hospital, No. 7, Chung-Shan S. Rd., Taipei, Taiwan. E-mail: chiangyichen@ntuh.gov.tw, a865292@gmail.com

代謝異常脂肪肝病(MAFLD)之新進展

緒言

高雄醫學大學附設中和紀念醫院肝膽胰內科
國立中山大學代謝異常脂肪肝卓越研究中心
國立中山大學後醫學系
余明隆

隨著全球經濟發展、飲食與生活方式的改變，代謝異常脂肪肝 (metabolic dysfunction associated fatty liver disease, MAFLD/metabolic dysfunction associated steatotic liver disease, MASLD) 已成為全球重要公共衛生負擔。台灣是慢性 B 型及 C 型肝炎的高盛行區，在政府與全民的努力之下，有望在近年達到世界衛生組織清除慢性肝炎病毒的目標。因此，可以預見 MAFLD/MASLD 將是在未來數十年末期肝臟疾病的主要原因之一。MAFLD/MASLD 疾病病程中大部分為單純脂肪變性或合併輕微發炎，然而一旦進展為脂肪肝炎就可能產生肝臟纖維化，進一步惡化為肝硬化甚至肝癌。

MAFLD/MASLD 致病因素主要是代謝及環境危險因子，加上基因與表觀基因變異，腸道微菌等的交互作用而產生，但其確切致病機轉目前仍不明確。但是可以確定的是，胰島素阻抗是代謝症候群、第 2 型糖尿病 (T2DM)、與 MAFLD/MASLD 共同的致病機轉，其所造成之肝臟脂肪堆積，也成為 MAFLD 患者代謝功能障礙的關鍵因素。此外，MAFLD/MASLD 不僅大幅提高肝硬化與肝癌的風險，其頭號殺手更是心血管疾病。也就是說，MAFLD/MASLD 與第 2 型糖尿病及心血管疾病，三者之間密不可分，未來在臨床上必須同時考量、預防、監測與治療。

現在僅有一種藥物，甲狀腺激素受體- β 致效劑 resmetirom，於今年 3 月被核准治療非酒精性脂肪肝炎，其藥價、使用範圍、治療期間仍尚未清楚。所以目前 MAFLD/MASLD 的治療，仍然以運動及飲食為主，達到 7% 減重為目標。本特輯針對脂肪肝流行病學研究、致病機轉、相關共病、臨床預後及近年針對脂肪肝的一系列醫學名詞改變統整介紹，除了解該疾病的重要性之外，更進一步指出未來治療的可能方向，訂立促進健康生活的方式、早期診斷和介入的預防策略。

從 NAFLD 到 MAFLD/MASLD 人類 21 世紀新興肝病

李美璇

摘要：脂肪肝與全球肥胖流行具有緊密的關聯，而隨著全球經濟發展、飲食與生活方式的改變，肥胖已成為全球重要公共衛生負擔，進而使脂肪肝也成為迫切需要關注的健康議題。嚴重脂肪肝大幅提高罹患末期肝臟疾病風險，包括肝硬化與肝癌。在台灣，肝硬化與肝癌的主要危險因子仍是慢性 B 型及 C 型肝炎病毒感染，在政府與全力的努力之下，隨著新生兒全面施打慢性 B 型肝炎疫苗；慢性 C 型肝炎新穎藥物治療的健保給付，使得病毒清除率大幅提高，並有望在近年達到世界衛生組織清除慢性肝炎病毒的目標。因此，脂肪肝將是在未來數十年誘發末期肝臟疾病的重要危險因子之一；本文針對脂肪肝流行病學研究、臨床預後及近年針對脂肪肝的一系列醫學名詞改變統整介紹，除了解該疾病的重要性之外，更進一步指出未來研究的可能方向，以盼未來能有更多的臨床與科學證據，訂立促進健康生活的方式、早期診斷和介入的預防策略。

關鍵詞：脂肪肝，肥胖，非傳染性疾病，末期肝臟疾病

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:440-7) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0006

前言

隨著全球大量人口都市化與經濟發展，加上飲食習慣與生活方式的改變，導致全球肥胖率逐年穩步上升。肥胖在近年是重要的全球性健康議題，並且被世界衛生組織描述為「公共衛生危機」。肥胖不止已被定義為慢性疾病，台灣國人的十大死因中，有多項疾病，包括心血管、腎臟疾病、糖尿病、癌症，甚至是末期肝臟疾病密切相關，使之成為不可忽視的公共衛生議題與人類疾病負擔。

而脂肪肝與全球肥胖流行具有緊密的關聯，因此脂肪肝也成為迫切需要關注的健康議題，近年許多研究已發現，嚴重脂肪肝提高罹患末期肝臟疾病，包括肝硬化與肝癌的風險。雖然末期肝臟疾病的主要危險因子是慢性 B 型及 C 型肝炎病毒的感染，然而隨著新生兒全面施打慢性 B 型肝炎疫苗的普及；而慢性 C 型肝炎新穎藥物治療使得病毒清除率大幅提高，在未來數十年，脂肪肝將成為誘發末期肝臟疾病的重要危險因子；根據過去的研究預測，脂肪肝的病例數將持續增加，有望成為 21 世紀的重要肝臟疾病，與肥胖相關的末期肝臟疾病

和死亡數預計將在 2030 年翻倍以上，而成為不可忽視的醫療保健負擔！制定促進健康生活方式、早期診斷和介入的預防策略，才有可能對抗這個複雜而多因素的慢性疾病。

新興肝病：脂肪肝

非酒精性脂肪肝炎(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)命名在 1980 年由 Jurgen Ludwig 提出。在臨床觀察中發現，這種肝臟疾病組織學上類似於酒精性肝炎，並可能進展為肝硬化；在 Ludwig 的報告中描述了 20 名患有原因不明的非酒精性脂肪性肝炎，而這些病人的肝臟組織標本特徵包括明顯的脂肪變化，並且伴有肝小葉肝炎(lobular hepatitis)，局部壞死(focal necrosis)，同時具混合性炎症浸潤(mixed inflammatory infiltrates)。大多數樣本中均發現纖維化的跡象；而其中 3 位患者的肝組織中，均可診斷出肝硬化。根據這些患者的臨床分析顯示，這樣的肝臟疾病在女性中更為常見，而大多數患者屬於中度肥胖，許多人同時合併有與肥胖相關的疾病，包括糖尿病和膽囊結石[1]。

國立陽明交通大學臨床醫學研究所

通訊作者聯絡處：李美璇，國立陽明交通大學臨床醫學研究所，台北市北投區立農街二段 155 號。

E-mail: meihlee@nycu.edu.tw

整體來說，非酒精性脂肪肝炎是一個包括範圍廣泛的名詞，指的是飲酒量少或幾乎不飲酒的個案肝細胞中，出現過多的脂肪堆積。特別在西方國家，它已成為最常見的慢性肝臟疾病形式之一，影響了至少 4 分之 1 的人口。進一步來說，非酒精性脂肪肝炎若不加以適當控制，可能會進一步演變為非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)，這是一種侵略性的脂肪肝疾病，特點是誘發肝臟發炎，最終發展為肝臟纖維化、肝硬化，甚至導致肝臟衰竭。

脂肪肝的流行病學

脂肪肝病的盛行率與體重過重(overweight)及肥胖(obesity)之間存在密切的相關性。根據 2017 年世界衛生組織的全球衛生觀察數據中，全球 18 歲以上女性超重率為 39.7%，男性為 38.5%[2]。在過去的 20 年當中，身體質量指數(body mass index, BMI)顯著增加，值得進一步關注。近年中國研究資料顯示，華人平均 BMI 從 21.9 kg/m² 上升到 23.5kg/m²，而身體質量指數的逐年提高，吾人可預期脂肪肝的盛行率將呈現平行上升趨勢[3]。

脂肪肝的盛行率，隨診斷方法的不同而有估計上的差異。過去一項大型的統合分析(meta-analysis)整合 237 個研究的結果指出，脂肪肝總體盛行率為 29.6% [95%信賴區間=28.1-31.2%]。盛行率隨著時間進展呈現顯著上升的趨勢，1999 年至 2005 年間為 25.3% [95%信賴區間=22.4-28.4%]，2006 年至 2011 年間為 28.5% [95%信賴區間=26.7-30.3%]，2012 年至 2017 年間為 33.9% [95%信賴區間=31.7-36.1%]； $p < 0.0001$ [4]。另有模型研究估計，2019 年脂肪肝的盛行率為 21.8% [95%信賴區間=18.6-25.0%]，預計到了 2030 年，將上升至 23.2% [95%信賴區間=19.8-26.7%][5]。

脂肪肝的大規模流行病學研究在台灣仍然有限，以參加健康檢查的成人資料發現，經腹部超音波檢測，具有脂肪肝的個案占有相當的比率，約為 46.1%[6]；在社區研究中，若以肝纖維掃描儀(transient elastography)檢測，盛行率約為 50.6%，而腹部超音波則約為 58.6%[7]。在亞洲人口中，雖然肥胖盛行率較西方國家低，但仍有報告顯示，正常

體重或非肥胖的個體中，脂肪肝的盛行率約為 18%[8]。亞洲族群發生高血壓與糖尿病的風險皆高於其他種族，機轉上或許和亞洲人有較高的內臟脂肪與較少肌肉有關[9]。

脂肪肝的危險因子多數與肥胖具緊密關聯，特別在超重或肥胖的成年人當中，不論使用何種診斷技術，脂肪肝的總盛行率約為 50.7% [95%信賴區間=46.9-54.5%][10]。在多數研究中，具有代謝症候群(metabolic syndrome)，包括肥胖、糖尿病、高血壓和中心型肥胖(腰圍增加)，診斷為脂肪肝的機率較高，因此，這些風險因子的組合，是在臨床上轉介患者以診斷脂肪肝的重要指標。

近年亞洲的前瞻性研究中指出，抽菸(3.8-22.6%)和飲用碳酸飲料(22.6-62.2%)等不健康的生活習慣，在目前的社會十分常見，這項報告更指出，不到 30%的個案符合身體活動指南(physical activity guideline)的建議；而不到 50%的人不具帶強度運動的習慣；同時，特別以亞洲的脂肪肝族群中，大多數為長期的久坐，每周坐著的時間中位數約達 42 小時[11]。香港的另一項族群研究中則發現，脂肪肝個案的國際膳食質量指數(dietary quality index-international)得分較低，攝入的蔬菜、水果和維生素 C 較少[12]。整體而言，脂肪肝病和久坐行為、身體活動量低、高熱量攝入和西方飲食的普及息息相關，

脂肪肝病的長期預後

一. 肝臟疾病

過去日本的長期追蹤研究顯示，以超音波診斷的脂肪肝患者，經過中位數約 5.6 年的追蹤以後，約有 0.25%罹患肝細胞癌，經過估計，肝細胞癌的發生率約為 0.043%[13]。這樣的肝細胞癌低發生率與過去在西方國家所進行的追蹤型研究結果十分相似[14,15]，這些西方的研究也發現，脂肪肝患者中，肝臟疾病是前 3 大死亡原因，並且，他們有較高比例被診斷出有肝硬化，以及出現與肝臟相關的併發症，甚至嚴重需要肝臟移植和發展為肝細胞癌[14]。在長期的追蹤過程當中，這些脂肪肝患者往往併發糖尿病或血糖異常，使得有更高的機率進展為末期肝臟疾病，而這些患者若體重增加超過 5 公

斤或胰島素抗性，更易發展為肝纖維化，並且出現更加明顯的肝臟脂肪浸潤[15]。

另一項韓國研究報告發現，非酒精性脂肪肝的肝細胞癌發生率，估計約為每 10 萬人年 23 例，相較於沒有脂肪肝的族群，患有脂肪肝的個案得到肝細胞癌的風險，在考量了其他可能危險因子之下，相對危險性至少達 17 倍，而倘若脂肪肝纖維化指數高 (NAFLD fibrosis score) 和高纖維化分數 (fibrosis-4 score)，則大幅提高肝細胞癌風險[16]。

台灣的長期追蹤研究則發現以超音波診斷為脂肪肝的成年人，發展為肝硬化或肝細胞癌的發生率分別為每 10 萬人年 25.9 和 11.8[6]，該篇研究同時發現，脂肪肝患者罹肝硬化及肝癌的風險較高，特別是在脂肪肝的個案中，至少有 33% 具異常的肝酵素濃度；相對於未有脂肪肝的個案，這些脂肪肝且具肝酵素濃度高者，有較高的罹患肝硬化與肝細胞癌風險，相對危險性分別為 3.51 及 1.91 倍；若限定為非肥胖者 (BMI <25 kg/m²) 或非肥胖且無第 2 型糖尿病的族群，研究結果仍然一致，顯見肝酵素濃度可以作為脂肪肝患者發展為末期肝臟疾病的重要風險管理指標，而這些具較高肝酵素的患者，應在臨床接受追蹤或轉介。

二. 肝外疾病

與脂肪肝相關的肝外疾病發生，以心血管及糖尿病為主。根據美國全國健康營養調查報告[17]，針對 12,253 名成年人進行腹部超音波評估與追指出，診斷有脂肪肝的個案在全因死亡風險增加了 20%，與脂肪肝相關的全因死亡之族群可歸因風險 (population attributable risk) 為 7.5%。除了增加全死因之外，該報告發現，脂肪肝患者相對於非脂肪肝死於肝臟疾病大幅提高，以男性而言，族群可歸因風險明顯高於女性，分別為 68.3% 及 3.5%。

除了肝臟疾病之外，相較於未罹脂肪肝者，脂肪肝的死於糖尿病風險增加，整體族群可歸因風險為 38.0%；男性為 40.8%，女性則為 36.8%；對於心血管疾病死亡族群可歸因風險，男性為 1.1%，女性則為 4.3%；以癌症的死亡而言，脂肪肝在女性中的可歸因風險更高達 11.5%。這樣的研究結果顯示，脂肪肝所誘發的肝外疾病不容忽視。

韓國大型的追蹤研究中曾發現，脂肪肝與肝外

癌症呈現強烈的正向關聯，脂肪肝組的癌症發病率高於非脂肪肝組，發生率分別為 782.9 及 592.8 每 100,000 人年，相對危險性約 1.32；另外，以男性而言，脂肪肝有較高風險罹結腸癌，與非脂肪肝相比，相對危險性為 2 倍左右；以女性而言，脂肪肝患者則有較高的罹乳癌風險，相對危險性為 1.92 倍 [16]。

另一項大型的統合分析系統性蒐集數據後，統整了 10 大型追蹤世代共 182,202 名研究個案，在報告中發現，脂肪肝有顯著較高風險發展包括食道癌，胃癌，胰臟癌或結腸癌等消化道癌症，增加風險約 1.5 倍至 2 倍；而對於肺癌，乳癌，婦科或泌尿系統癌症的風險，則顯著增加了約 1.2 倍至 1.5 倍，而且脂肪肝的風險都獨立於年齡、性別、吸煙、肥胖、糖尿病等傳統危險因子[18]。有鑑於脂肪肝的高盛行率，肝外癌症可能成為另一個重大的健康和經濟問題。

脂肪肝的命名演進與改變

統一的醫學專有名詞和疾病定義方法對於全球提高疾病意識、推動政策變革、辨識高風險族群以及促進臨床診斷和照護的普及性至關重要。不當的命名有可能引發或加劇特定疾病的污名化，同時使得罹病的患者受到排擠邊緣化，甚至最終可能導致健康不平等。

2020 年起，國際肝臟專家組成的專家小組提出對於脂肪肝病的新定義，將過去通用的非酒精性脂肪肝病，改稱為代謝功能異常脂肪肝疾病 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD)[19]。如前所述，非酒精性脂肪肝是一個較為廣泛的名詞，特別指的是飲酒量少或幾乎不飲酒的個案，過多脂肪堆積在肝細胞中。

而新的定義「MAFLD」的考量與目的，在於更精確反映患者潛在的代謝機制異常和疾病的多樣性，進一步特別強調因代謝失調對於肝臟的影響，甚至進而誘發疾病；在該項定義中，允許更廣泛的患者納入在這個定義，例如：在過去的「NAFLD」定義中，排除了過量飲酒及其他患有慢性 B 型或 C 型肝炎的患者；而在新的「MAFLD」定義之下，則將這類個案納入，藉由擴大定義使未

來的研究與臨床照護可以擴及並嘉惠更多患者。

韓國的大型長期追蹤研究指出，「MAFLD」定義標準，比起過往使用的「NAFLD」更能有效協助識別更多代謝複雜的脂肪肝患者，並辨識罹患心血管疾病的高風險族群[20]；研究指出，從「NAFLD」改為「MAFLD」，可改善代謝性脂肪肝疾病和心血管罹病風險的估計，特別是不同的心血管代謝特徵，辨別臨床相關亞群並分配醫療資源的關鍵。

然而，自 2023 年 6 月，美國肝臟醫學會及歐洲肝臟醫學會則將代謝性脂肪肝改定義為「MASLD」(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)。學者認為，「非酒精」和「脂肪」這 2 個名詞潛在具污名化的可能；另外，酒精量的攝取廣泛是被認為導致肝纖維化、肝硬化與肝癌的重要危險因子，「MAFLD」定義若不考慮酒精量的影響，很有可能使的疾病異質性過高，對於疾病的自然史了解會有混淆[21]。這些專家認為，脂肪肝是個應該保留的重要病理概念，而新的定義中認為，在影像學或組織學中若有脂肪肝(steatosis)，應該進一步依照飲酒量及有無代謝症候群相關危險因子做區隔。如果飲酒量不高(女性少於 20 克/天；男性少於 30 克/天)，且帶有任何一項以下危險因子：

- 一. 身體質量指數(BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ，亞洲標準： 23 kg/m^2 ，或腰圍 > 94 公分(男性) 80 公分(女性)。
- 二. 空腹血糖 $\geq 5.6 \text{ mmol/L}$ (100 mg/dL)，或餐後 2 小時血糖 $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$ ($\geq 140 \text{ mg/dL}$)，或糖化血紅蛋白 $\geq 5.7\%$ (39 mmol/L)，或罹患第 2 型糖尿病。
- 三. 血壓 $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ 或正在使用特定降壓藥物治療。
- 四. 三酸甘油酯 $\geq 1.70 \text{ mmol/L}$ (150 mg/dL) 或正接受降脂治療。
- 五. 高密度脂蛋白膽固醇 $\leq 1.0 \text{ mmol/L}$ (40 mg/dL) 男性，和 $\leq 1.3 \text{ mmol/L}$ (50 mg/dl) 女性，或正接受降脂治療，則可定義為「MASLD」。

其他疾病亞型，則按照酒精攝取量及代謝症候群相關危險因子的有無，進一步作定義與分類。學者認為這樣的名稱可以減少污名，可以改善並提高疾病意識，並增強肝臟疾病診斷。

新舊命名的臨床差異

從「NAFLD」到「MAFLD」的命名轉變，引起了臨床與學界的關注，並且推動展開廣泛的科學研究。有研究指出，利用「MAFLD」的診斷標準，在辨別出具有顯著肝纖維化和更高末期肝臟疾病進展風險的脂肪肝患者方面，被證明是實際且具臨床價值的[8]。然而，「NAFLD」和「MAFLD」定義雖有不同，但是彼此之間的臨床一致性很高，約 81-93% 的脂肪肝患者符合其中任何一類定義分群[22]；而不論被歸為「NAFLD」或「MAFLD」的個案在臨床特徵上，沒有顯著差異[22]。

最新研究中更發現，採用最新命名「MASLD」以後，肝內三酸甘油酯含量超過 5% 的個案中，有 89.2% 同時符合 NAFLD、MAFLD 和 MASLD 的標準，顯示雖然定義不同，但是臨床差異很小[23]。這些不同的脂肪肝定義，可能具有相同的晚期肝病自然史，即是：若不加以控制，當肝內脂肪過度堆積，仍會演化為肝臟發炎、肝纖維化、甚至肝癌[24]。然而，最新定義的「MASLD」整合了先前的多項命名的優點，以統合同質性高的潛在肝臟疾病因為同一類亞型為前提，同時致力於消弭對於疾病的污名，有望發展未來的生物標記或臨床試驗時，更精確而有效的定義臨床病患。

脂肪肝的未來研究展望

不論是 NAFLD、MAFLD 還是 MASLD 患者，在過去研究中，均可能面臨相對較高的各式疾病風險，包括心血管疾病、糖尿病、肝外癌症、肝硬化與肝癌等。因此，提供符合相關術語命名條件的適當疾病預防、早期診斷策略，以及適切的臨床照護和有效的衛生教育，將成為臨床上的重要課題。

在台灣，慢性 B 型及 C 型肝炎病毒感染的盛行率相對較高，隨著抗病毒藥物的廣泛使用，脂肪肝疾病將愈顯重要。因此，我們應該妥善設計適合的追蹤方式，同時照顧合併患有慢性肝炎病毒感染和脂肪肝的患者，以確保他們的健康。在慢性 B 型或 C 型肝炎感染者當中，同時合併有脂肪肝對於他們的病毒標記表現、治療效果、甚至長期臨床疾病風險影響如何，是未來可以致力於

探討的新方向[25]。

由於抗病毒藥物治療的大幅推動，減少了因感染慢性 B 型或 C 型肝炎病毒所造成的末期肝病負擔，評估抗病毒藥物實施前後，脂肪肝對於末期肝病的影响改變，或是了解慢性肝炎病毒感染者在接受抗病毒治療狀態下，脂肪肝對於肝硬化或肝癌的長期風險也是重要課題。

近期前瞻性追蹤研究中發現，脂肪肝顯著增加了肝硬化與肝癌的風險，相對於未被定義為 MASLD 者，MASLD 分別增加了 20% 和 12% 風險，強調了 MASLD 不容忽視的重要性；然而，當比較 MASLD 的存在與否及慢性 B 型或 C 型肝炎病毒感染有無時，慢性病毒型肝炎感染對於末期肝臟疾病的影响卻高於 MASLD。特別是曾經接受抗病毒治療的慢性 B 型或 C 型肝炎患者中，比較 MASLD 組和非 MASLD 組，調整考慮其他可能的干擾因子後，罹患肝硬化及肝癌的風險，相對危險性分別為 1.23 [95% 信賴區間=1.01-1.49] 和 1.32 [95% 信賴區間=1.05-1.65]，這樣的研究結果顯示，在控制或根除慢性肝炎病毒以後，MASLD 的作用可能變得更為突出。研究結果也強調特別在亞洲地區，臨床上優先處理慢性 B 型或 C 型肝炎的重要性；而在慢性肝炎病毒控制以後，MASLD 對於末期肝臟疾病的風險與重要性將可預期[26]。

過去當新的脂肪肝定義，由「NAFLD」轉為「MAFLD」時，推動許多臨床研究的進展；「MAFLD」在定義時，除了已經的影像學或組織學判斷，可以容許脂肪肝以血清標記初步定義，例如，計算過去通用的 fatty liver index，由身體質量指數 BMI、腰圍、三酸甘油酯濃度、 γ -谷氨醯轉胺酶(GGT)計算，或是 hepatic steatotic index，由丙胺酸轉胺酶(alanine aminotransferase, ALT)、天門冬胺酸轉胺酶(aspartate aminotransferase, AST)、BMI、糖尿病與否、性別計算。

然而，新定義的「MASLD」，初步定義脂肪肝時，則是以影像學及組織學為主，在這樣的條件限制之下，無形中限縮了可能的大規模流行病學與臨床研究。在新的定義中，將病患依照特性分成數種同質性較高的亞型，除了 MASLD 之外，包含影像學或組織學中有脂肪肝，且未有飲酒過量者，但不具有任何一個心血管代謝疾病危險因子的隱源性

脂肪肝(cryptogenic steatotic liver disease)、有相當的飲酒量且具任一心血管代謝疾病危險因子的 MetALD，及過量飲酒者(alcoholic liver disease, ALD)，這些亞型對末期肝臟疾病的影响分別如何，是否真能有效區分末期肝臟疾病風險，值得進一步的長期追蹤研究[27]。另外，在過量飲酒者中，酒精濃度量的標準制定，有無特定的閾值，可以協助未來做衛生教育及行為改變使用，也有賴未來學界更仔細的評估。

亞洲和非亞洲族群生活習慣、文化、活動量、和身體組成存在顯著差異，不同國家的研究結果或數據應用有效性如何，值得進一步驗證。儘管與慢性病毒型肝炎相比，脂肪肝所誘發的肝硬化與肝細胞癌的發生率較低，但以群體健康觀點，脂肪肝的盛行率高於族群中慢性 B 型及 C 型肝炎病毒感染盛行率，這也突顯了未來風險分層的需求，如何偵測與辨識嚴重脂肪肝族群，發展有效的生物標記，使該嚴重脂肪肝族群患者進行定期臨床監測策略，將能制定有效的末期肝臟疾病預防策略。

除了肝臟疾病之外，特別是重要的非傳染性慢性疾病，包括心血管疾病、糖尿病、癌症等，脂肪肝所造成的可歸因風險如何，也有待後續的研究，以利評估脂肪肝的預防成效。

結語

肝臟疾病所造成的健康與經濟負擔巨大，台灣 1970 年代開始，啟動了慢性肝炎防治計劃，重點是慢性 B 型及 C 型肝炎。自 1984 年以來，實施了全國新生兒慢性 B 型肝炎疫苗接種計劃，成為全世界第一個全面施打新生兒 B 型肝炎疫苗的國家；2003 年起，慢性病毒型肝炎防治與治療計劃啟動，特別針對慢性 B 型和 C 型肝炎感染者高風險族群健保給付提供抗病毒藥物治療。

這些衛生政策的努力，與世界衛生組織的慢性病毒型肝炎全球衛生戰略不謀而合，旨在實現消除慢性病毒型肝炎對於人類健康的威脅。2019 年起，台灣健保全面給付慢性 C 型肝炎的小分子抗病毒藥物，有望在 2025 年時全面清除慢性 C 型肝炎。

在病毒型肝炎受控制以後，不良飲食與生活習慣、久坐的行為、運動量少等所造成的肥胖與共病、

慢性疾病、脂肪肝等對於健康的威脅將逐漸提升，過去的數十年中，全球肥胖問題不僅成為重大的公共衛生問題，其中，脂肪肝已經成為一場悄無聲息的流行病，與肥胖緊密相連。

脂肪肝是一種複雜的健康狀態，是許多其他疾病的前兆，從過去的「NAFLD」、「MAFLD」到目前「MASLD」，脂肪肝的特點是肝臟中脂肪的積聚，導致發炎反應，並在嚴重情況下引起肝硬化和肝細胞癌。肥胖與脂肪肝之間的微妙相互作用，強調了同時因應這兩個健康問題的全面策略必要性。

生活方式的調整，包括均衡的飲食、定期的身體活動和體重管理，起著至關重要的作用。早期檢測、早期健康介入與有效治療十分重要，因為脂肪肝通常進展到嚴重末期肝臟疾病之前，緩慢以沉默方式進行。實施有效的預防措施，不僅能有效減輕醫療體系負擔，還可能提升整體公共衛生的結果。

展望未來，跨領域的合作和創新在脂肪肝疾病預防的方向將扮演重要角色。個人化的介入措施，並有效利用基因體學和精準醫學方法與角度，設計個人可以執行的，像是活動量與飲食特定措施，具有相當的潛力。科技的整合，例如可穿戴式設備和遠距醫療，可促進適時的健康監測和個人化健康指導，使預防更具可近性與有效性。針對健康環境的推動，制定有效政策，包括在學校、工作場域和社區中的健康宣導，有助於創造並支持持續生活方式的改變，以提升對於疾病風險的認識與自覺，促進健康的生活。

聲明

本文利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

參考文獻

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-8.
- World Health Organization. *Global Health Observatory Data-Overweight and Obesity*, 2017.
- Wu Y, Li Y, Giovannucci E. Potential impact of time trend of lifestyle risk factors on burden of major gastrointestinal cancers in China. *Gastroenterology* 2021;161:1830-41.e8.
- Li J, Zou B, Yeo YH, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:389-98.
- Estes C, Chan HLY, Chien RN, et al. Modelling NAFLD disease burden in four Asian regions-2019-2030. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51:801-11.
- Huang YH, Chan C, Lee HW, et al. Influence of nonalcoholic fatty liver disease with increased liver enzyme levels on the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:960-9.e1.
- Cheng PN, Chiu YC, Chiu HC, et al. The application of liver stiffness measurement in residents without overt liver diseases through a community-based screening program. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3193.
- Yamamura S, Eslam M, Kawaguchi T, et al. MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD. *Liver Int* 2020;40:3018-30.
- Yip TC, Lee HW, Chan WK, et al. Asian perspective on NAFLD-associated HCC. *J Hepatol* 2022;76:726-34.
- Lim GEH, Tang A, Ng CH, et al. An observational data meta-analysis on the differences in prevalence and risk factors between MAFLD vs NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:619-29.e7.
- Zhang X, Goh GB, Chan WK, et al. Unhealthy lifestyle habits and physical inactivity among Asian patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2020;40:2719-31.
- Chan R, Wong VW, Chu WC, et al. Diet-quality scores and prevalence of nonalcoholic fatty liver

- disease: A population study using proton-magnetic resonance spectroscopy. *PLoS One* 2015;10:e0139310.
13. Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, et al. Large-scale long-term follow-up study of Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease for the onset of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2012;107:253-61.
 14. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-21.
 15. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-73.
 16. Kim GA, Lee HC, Choe J, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *J Hepatol* 2018;68:140-6.
 17. Alvarez CS, Graubard BI, Thistle JE, et al. Attributable fractions of nonalcoholic fatty liver disease for mortality in the United States: Results from the third National Health and Nutrition Examination survey with 27 years of follow-up. *Hepatology* 2020;72:430-40.
 18. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of incident extrahepatic cancers: A meta-analysis of observational cohort studies. *Gut* 2022;71:778-88.
 19. Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020;158:1999-2014.e1.
 20. Lee H, Lee YH, Kim SU, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and incident cardiovascular disease risk: A nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:2138-47. e10.
 21. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol* 2023;79:1542-56.
 22. Younossi ZM, Paik JM, Al Shabeeb R, et al. Are there outcome differences between NAFLD and metabolic-associated fatty liver disease? *Hepatology* 2022;76:1423-37.
 23. Song SJ, Lai JC, Wong GL, et al. Can we use old NAFLD data under the new MASLD definition? *J Hepatol* 2024;80:e54-6.
 24. Hagstrom H, Vessby J, Ekstedt M, et al. 99% of patients with NAFLD meet MASLD criteria and natural history is therefore identical. *J Hepatol* 2024;80:e76-7.
 25. Huang SC, Su TH, Tseng TC, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease facilitates hepatitis B surface antigen seroclearance and seroconversion. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024;22:581-90.e6.
 26. Lee MH, Chen YT, Huang YH, et al. Chronic viral hepatitis B and C outweigh MASLD in the associated risk of cirrhosis and HCC. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024;22:1275-85.e2.
 27. Chen YT, Chen TI, Yang TH, et al. Long-term risks of cirrhosis and hepatocellular carcinoma across steatotic liver disease subtypes. *Am J Gastrol* 2024 Apr 22. doi: 10.14309/ajg.0000000000002778. Online ahead of print.

From NAFLD to MAFLD/MASLD, Emerging Liver Disease of the 21st Century

Mei-Hsuan Lee

Abstract: Fatty liver disease is closely associated with the global obesity epidemic. As the global economy develops and diet and lifestyle habits change, obesity has become a significant public health burden worldwide, making fatty liver disease an urgent health issue that demands attention. Severe fatty liver disease significantly increases the risk of end-stage liver diseases, including cirrhosis and liver cancer. In Taiwan, chronic hepatitis B and C virus infections have historically been the major risk factors for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Due to efforts from the government and the public, including nationwide vaccination programs for newborns against chronic hepatitis B and health insurance coverage for new treatments for chronic hepatitis C, the virus clearance rate has greatly improved, raising hopes of achieving the World Health Organization's goal of eliminating chronic hepatitis viruses in the near future. Consequently, in the coming decades, fatty liver disease is expected to become one of the primary drivers of end-stage liver diseases. This article reviews previous epidemiological research on fatty liver disease, its clinical prognosis, and recent changes in medical terminology related to the disease. In addition to highlighting the importance of this emerging health issue, the article identifies potential future research directions, aiming to generate more clinical and scientific evidence to establish ways to promote healthy lifestyles, early diagnosis, and preventive intervention strategies.

Key Words: steatosis, obesity, non-communicable diseases, end-stage liver diseases

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:440-7) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0006

Institute of Clinical Medicine, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan

Address correspondence to: Mei-Hsuan Lee, Institute of Clinical Medicine, National Yang Ming Chiao Tung University, No. 155, Li-Nong Street, Section 2, Peitou, Taipei, Taiwan. E-mail: meihlee@nycu.edu.tw

基因與環境的交互作用

葉明倫^{1,2}

摘要：代謝異常相關脂肪肝病是新興且快速增長之重要肝病，並已取代病毒性肝炎成為全世界包括台灣最常見之慢性肝病。代謝異常相關脂肪肝病疾病病程中大部分為單純脂肪變性或合併輕微發炎，少部分為脂肪肝炎。然而一旦進展為脂肪肝炎就可能產生肝臟纖維化，進一步惡化為肝硬化甚至產生肝癌。代謝異常相關脂肪肝病主要是代謝及環境等危險因子，加上基因與表觀基因變異，腸道微生物等諸多因子的交互作用而產生並導致其疾病進展。但其確切致病機轉與每個危險因子具體貢獻如何目前仍不明確，有待進一步研究了解，進而發展相關治療方式以改善患者預後。

關鍵詞：代謝異常相關脂肪肝病，疾病病程，危險因子

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:448-54) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0007

代謝異常相關脂肪肝病(metabolic dysfunction associated fatty liver disease, MAFLD)是非酒精性脂肪肝病之新命名。近年來，代謝異常相關脂肪肝病已逐漸取代病毒性肝炎，成為全世界包括台灣最常見之慢性肝病主因。代謝異常相關脂肪肝病於成年人的盛行率超過 30%[1]。過去 10 年來，全世界代謝異常相關脂肪肝病的盛行率都是增加的，其中亞洲地區增加的比率，更超過全世界其他國家[2]。相較於非酒精性脂肪肝病的排除性診斷標準，代謝異常相關脂肪肝病具有正向診斷標準。

具有過多肝臟脂肪堆積之病患如果也有第 2 型糖尿病、體重過重或肥胖其一即可診斷為代謝異常相關脂肪肝病。不具有第 2 型糖尿病、體重過重或肥胖之病患，若有 7 項代謝相關危險因子中其中 2 項，也可診斷為代謝異常相關脂肪肝病[3]。根據研究顯示，代謝異常相關脂肪肝病與非酒精性脂肪肝病的高盛行區域基本是一致的，有超過 8 成以上病患，可以同時符合代謝異常相關脂肪肝病，與非酒精性脂肪肝病之診斷[4]。

代謝異常相關脂肪肝病疾病病程

組織學上，代謝異常相關脂肪肝病可分為兩

種型態，單純脂肪變性(simple steatosis)與脂肪肝炎(steatohepatitis)。其中，大約 70-75%代謝異常相關脂肪肝病病患，為肝臟單純脂肪變性或合併輕微肝臟發炎，只有約 25-30%病患為脂肪肝炎(steatohepatitis)。脂肪肝炎病患會合併肝臟纖維化，肝臟纖維化的持續惡化，最終會進展成為肝硬化，甚至產生肝癌(圖一)。

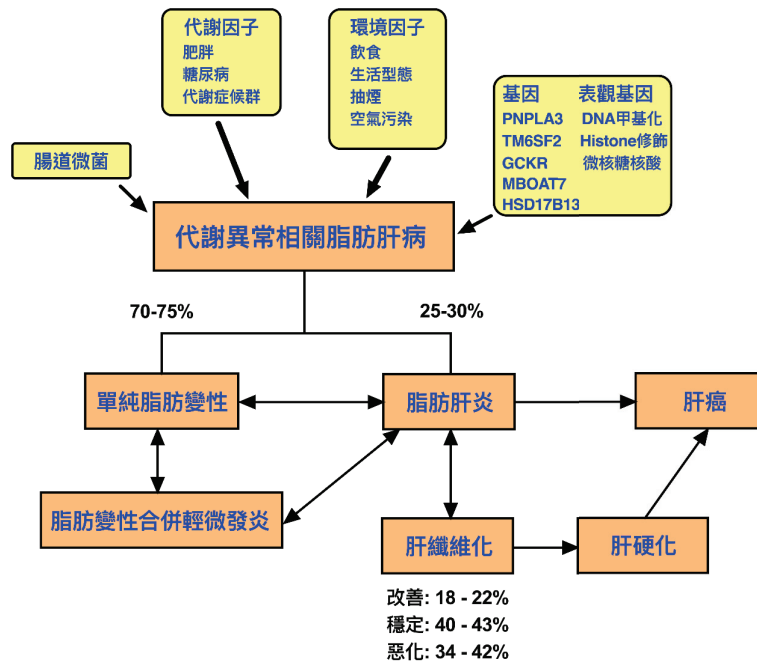
根據過去重複肝臟切片的研究報告顯示，有 18-22%病患其脂肪肝炎會改善，40-43%則是維持穩定，另外 34-42%病患則是會惡化[5]。此外，依據亞洲人的研究報告，關於代謝異常相關脂肪肝病的自然病程顯示，60%的代謝異常相關脂肪肝病，可以藉由生活型態的改變獲得改善。有 25%病患會從單純肝臟脂肪變性，進展成為脂肪肝炎，且在 3 年內進展出現肝臟纖維化。如果沒有適當介入脂肪肝炎，很難自發性改善恢復。

若是脂肪肝炎病患約每 7 年肝臟纖維化就會惡化一個期別，單純肝臟脂肪變性，則是每 14 年才會惡化一個期別。目前仍無報告顯示，脂肪肝炎導致肝硬化會恢復。另外值得注意的是，在亞洲人約有 30-50%脂肪肝病相關肝癌被診斷時，是沒有肝硬化的，不過沒有肝硬化的病患其肝癌的絕對風險仍然是相當低的，只有每年小於 0.1%[6]。

¹高雄醫學大學醫學院醫學系，²高雄醫學大學附設中和紀念醫院內科部肝膽胰內科

通訊作者聯絡處：葉明倫，高雄醫學大學附設醫院內科部肝膽胰內科，高雄市三民區自由一路 100 號。

E-mail: minglunych@gmail.com



圖一：代謝異常相關脂肪肝病疾病進程與相關危險因子

代謝異常相關脂肪肝病主要危險因子

代謝異常相關脂肪肝病的發生，是許多因子包括代謝，基因與表觀基因變異，腸道微生物，與環境等諸多因子之間的交互作用導致(圖一)。代謝異常相關脂肪肝病的致病機轉，主要是因為過多能量攝取，久坐不動，及生活型態改變，導致肝臟脂質堆積過多。肝臟產生過多游離脂肪酸，主要是因為高能量飲食，使得脂肪組織脂肪分解增加，與肝臟新生脂肪合成增加，然而脂肪酸氧化及極低密度脂蛋白分泌等輸出，卻不足以代償而導致。代謝異常相關脂肪肝病病患飲食不均衡，也會導致腸道菌叢改變，導致短鏈脂肪酸製造減少，腸道通透性增加，讓腸道菌叢及其代謝物轉移至肝臟，產生一發炎環境，最終導致肝臟纖維化。

此外，在代謝異常相關脂肪肝病發生過程中，基因與表觀基因的變異，也扮演一定角色。接下來我們就這些主要危險因子一一作介紹。

代謝相關因子

目前的研究報告顯示，代謝異常相關脂肪肝病

與代謝症候群的相關因子，尤其是肥胖、第 2 型糖尿病及血脂異常都有強烈相關。

肥胖是代謝異常相關脂肪肝病的主要危險因子，身體質量指數和腰圍與代謝異常相關脂肪肝病及其進展，都呈現正相關。近期一系統性回顧分析顯示，體重過重與肥胖成年人代謝異常相關脂肪肝病的盛行率超過 50%[7]。此外從超過 95%接受減重手術的嚴重肥胖病患，都有代謝異常相關脂肪肝病，也可以了解肥胖與代謝異常相關脂肪肝病間緊密的關連性[8]。

不過有部份代謝異常相關脂肪肝病患者，其身體質量指數是正常的，我們稱之為瘦型代謝異常相關脂肪肝病[9]。此類病患其疾病嚴重度或預後相較於肥胖病患是否有差異，仍有待進一步的研究。瘦型代謝異常相關脂肪肝病患者，仍然有惡化至脂肪肝炎與嚴重纖維化之風險。代謝症候群與代謝異常相關脂肪肝病則有雙向關連性，代謝症候群會增加代謝異常相關脂肪肝病的風險，而治療代謝異常相關脂肪肝病，也能改善代謝症候群中部份組成。

過去的研究報告顯示，肝臟脂肪含量顯著的與代謝症候群中組成如腰圍，飯前血糖，三酸甘油脂，血壓成正相關，而與高密度脂蛋白成負相關[10]。

代謝症候群也是導致代謝異常相關脂肪肝病者，心血管疾患與死亡率增加的危險因子。第 2 型糖尿病與代謝異常相關脂肪肝病疾病進展，有強烈相關，超過一半以上第 2 型糖尿病患者同時也有代謝異常相關脂肪肝病[11]。第 2 型糖尿病也是代謝異常相關脂肪肝病進展為脂肪肝炎，肝臟纖維化與肝癌之主要危險因子之一。其中胰島素抵抗被認為是導致第 2 型糖尿病與代謝異常相關脂肪肝病最重要的機轉，隨著疾病進展惡化。胰島素抵抗在肝臟會表現出糖質新生增加，肝醣合成減少。肝醣合成與肝臟脂肪堆積則成反比。因此，代謝異常相關脂肪肝病者，也是第 2 型糖尿病的高風險族群。

腸道微菌

腸道微菌與人體許多病生理機轉相關。人體腸道微菌失常(gut microbiota dysbiosis)也被證實與許多人體器官疾病發生有關。腸道微菌也會影響肝臟澱粉與脂質代謝，及肝臟發炎與抗發炎因子，進而導致代謝異常相關脂肪肝病與脂肪肝炎的發生。腸道微菌失常會使得腸壁保護下降，通透性增加，導致 lipopolysaccharide 等毒性物質，藉由血液循環進入肝臟導致發炎。此外微菌相關代謝物，也會透過門靜脈進入肝臟促進脂質氧化與肝臟發炎，進而導致肝臟脂肪變性堆積與脂肪肝炎[12]。

在動物實驗中，無菌小鼠餵食高脂飲食相較正常小鼠，也表現出較低肝臟脂肪堆積。但若將無菌小鼠移植脂肪肝病小鼠糞便，則會誘發脂肪肝病發生[13]。代謝異常相關脂肪肝病與脂肪肝炎病患，某些腸道微菌叢如 *Proteobacteria* 或 *Bacteroides* 會顯著較健康人來得多。另外在代謝異常相關脂肪肝病進展過程中，也會出現 *Proteobacteria* 增加與 *Firmicutes* 減少之情形，這暗示著腸道微菌會隨著疾病進展而改變。這進一步支持腸道微菌在此疾病生理機轉中所扮演的潛在角色，及其與代謝異常相關脂肪肝病間密切關連性。

基因與表觀基因相關因子

由直系親屬間存在代謝異常相關脂肪肝病高風險，暗示此疾病可能有遺傳傾向。即使在代謝正常人身上，具有肝臟脂肪變性父母病史，也被認為是

發生肝臟脂肪變性的危險因子，在雙胞胎的研究也顯示同樣結果。肝臟脂肪變性，纖維化的遺傳力在同卵雙胞胎比異卵雙胞胎來的強烈，同樣支持遺傳與代謝異常相關脂肪肝病的關連性。

流行病學研究則發現，不同人種族群間代謝異常相關脂肪肝病盛行率的差異。西班牙裔美國人有最高盛行率，緊接著是有歐洲血統美國人，非洲裔美國人則有最低盛行率。亞洲人相較於高加索人則容易有肝臟組織氣球化，脂肪變性與胰島素抵抗增加之表現。代表亞洲人可能有較高代謝異常相關脂肪肝病風險[14]。

許多基因變異被發現與肝臟脂質代謝，代謝異常相關脂肪肝病發生有關。其中最具有影響的主要有 PNPLA3，TM6SF2，GCKR，MBOAT7，與 HSD17B13[15]。PNPLA3(patatin-like phospholipase domain-containing protein 3)是最被發表於代謝異常相關脂肪肝病研究。其於 2008 年藉由全基因組關聯分析發現，其 I148M 等位基因上基因變異 rs738409 C>G，是肝臟脂肪變性與脂肪肝病發生最主要的基因變異[16]。此基因變異也與脂肪肝病嚴重度相關，並且可以用於預測相關死亡。

TM6SF2 (transmembrane 6 superfamily member 2)表現在肝臟與小腸，可以調節細胞內膽固醇與極低密度脂蛋白分泌。TM6SF2 於 2014 年被發現，其 E167K 等位基因上基因變異 rs58542926 C>T 與代謝異常相關脂肪肝病相關[17]。帶有此基因變異之患者，其肝臟脂肪含量與血清轉胺酶會增加，但低密度脂蛋白與三酸甘油脂則會減少。TM6SF2 E167K 基因變異與功能喪失相關，因此 TM6SF2 表現過量則會減少肝臟脂肪變性。

GCKR (glucokinase regulator)與血糖恆定有關，主要有兩個作用，一個是刺激胰臟胰島素分泌，另一是誘發肝細胞肝醣合成。GCKR P446L 等位基因變異 rs1260326 C>T 也與肝臟脂肪變性及脂肪肝病風險有關[18]。另一變異 rs780094 C>T 則與高三酸甘油脂，代謝異常相關脂肪肝病及肝臟纖維化嚴重度有關。

MBOAT7 (*Membrane Bound O-Acetyltransferase Domain Containing 7*)與肝臟脂質代謝有關。全基因組關聯分析一開始發現，此基因變異 rs641738 C>T 與酒精導致肝硬化機轉相關。後續研究顯示，此基

因變異也與代謝異常相關脂肪肝病發生及疾病嚴重度有相關[19]。HSD17B13(17-beta hydroxysteroid dehydrogenase 13)與膽酸及脂質代謝有關。HSD17B13的幾個變異包括 rs72613567, rs143404524 及 rs62305723 對於肝臟傷害有保護作用，他們在酒精及非酒精性脂肪肝病與肝功能指數降低，減少肝臟傷害，肝癌風險與肝臟相關死亡相關[20]。

表觀基因因子

越來越多的證據顯示，表觀基因對代謝異常相關脂肪肝病的發生與進展同樣扮演重要角色。飲食習慣，生活型態等都會促進表觀基因的改變，如去氧核糖核酸甲基化，Histone 甲基化/乙醯化與微核糖核酸等，進而導致代謝異常相關脂肪肝病的發生。

去氧核糖核酸甲基化與許多代謝相關疾病的關連性已被廣泛研究。其中代謝異常相關脂肪肝病主要與低甲基化有關。動物研究中顯示，低甲基飲食會導致小鼠產生脂肪肝病，給予含甲基飲食，則可預防脂肪肝病發生[21]。顯示低甲基化與肝臟脂肪堆積的相關性。與肝臟纖維化進展相關的一些基因，如 TGF-beta 1 等也都是低甲基化的。

此外一些與代謝異常相關脂肪肝病嚴重度相關的基因，其基因也需要去氧核糖核酸甲基化才能轉錄。這都說明去氧核糖核酸甲基化與代謝異常相關脂肪肝病的關連性。Histone 修飾與脂肪肝病的相關性，雖然不像去氧核糖核酸甲基化的研究那麼多，但仍有研究報告顯示兩者之間存在關連性。Histone demethylase Jumonji domain containing (JMJD)-1C 就被發現與脂質代謝相關基因表現有關。

另外 histone acetyltransferase p300 則與 Carbohydrate-responsive element-binding protein (ChREBP)的乙醯化有關。p300 的過度表現會活化 ChREBP，導致脂肪肝與第 2 型糖尿病。Sirtuin 1 (SIRT1)是一 histone deacetylase，其與肝臟代謝調節有關[22]。在脂肪肝病小鼠與患者身上，也都發現此蛋白質濃度減少之情形。這些研究結果顯示，表觀基因可以調控代謝相關基因，並在代謝異常相關脂肪肝病的致病機轉中，扮演重要角色。

至於微核糖核酸則已知可以調節許多與脂肪

肝病致病機轉有關的生理路徑，如脂質吸收，脂質新生，細胞凋亡甚至纖維化等[23]。一些微核糖核酸也與代謝異常相關脂肪肝病發生有強烈相關。miR-33a 與 miR-33b 可以反向調節 ATP-binding cassette transporter 1 (ABCA1)濃度，而 ABCA1 可以控制高密度脂蛋白的合成，導致血中高濃度低密度脂蛋白與三酸甘油酯。另外 miR-122，這是肝臟含量最豐富的微核糖核酸，其濃度減少也與脂肪肝炎及後續纖維化進展有關。顯示微核糖核酸不只在代謝異常相關脂肪肝病中，扮演重要角色，或許也可以作為肝臟損傷的潛在生物標記。

環境危險因子

證據顯示，環境危險因子對於代謝異常相關脂肪肝病的發生，具有重要的影響。其中最主要是飲食及生活型態，另外包括空氣污染等也都是可能的環境危險因子。

一. 飲食及生活型態

許多研究顯示，飲食成分可以預測人們是否產生代謝異常相關脂肪肝病。代謝異常相關脂肪肝病患者，通常有最不健康的飲食習慣及最常外食。此外，代謝異常相關脂肪肝病患者，飲食習慣上也常見增加低營養、高鹽、高油脂食物及減少新鮮水果的攝取。軟性飲料、高果糖、碳水化合物、飽和脂肪酸、高蛋白及紅肉等食物，會促進代謝異常相關脂肪肝病的發生。而非飽和脂肪酸則可以改善代謝異常相關脂肪肝病[24]。

除了上述飲食習慣外，脂肪肝病患者通常也較少運動及較常久坐。目前普遍認為飲食及生活型態，導致代謝異常相關脂肪肝病的機轉，主要與胰島素阻抗有關，表觀基因受到影響而改變也是可能機轉之一。藉由飲食習慣及生活型態的改變，也被證實可以改善甚至逆轉代謝異常相關脂肪肝病。這也是代謝異常相關脂肪肝病唯一及最被建議的非藥物性治療。

二. 抽煙

研究顯示，抽煙也是代謝異常相關脂肪肝病的危險因子[25]。從族群的研究發現，抽煙會增加胰島素阻抗與脂肪肝病的風險，且風險會隨著抽煙

的量增加而增加。抽煙也是肝癌主要的危險因子之一。此外抽煙也被發現與代謝異常相關脂肪肝病者嚴重肝臟纖維化有關。抽煙同時也會增加脂肪肝病者心血管疾病，癌症風險及整體死亡率。

三. 空氣污染

由流行病學的研究發現，空氣污染與許多疾病，包括第 2 型糖尿病及缺血性心臟病等都有相關。此外空氣污染物質，除了引發肺部發炎外也會導致全身性發炎反應，血中低密度脂蛋白及三酸甘油酯增加，刺激發炎相關細胞激素分泌，導致胰島素阻抗使得脂肪酸氧化減少，抗發炎反應及肝醣儲存下降。並藉由調控氧化壓力及胰島素阻抗，導致肝臟產生脂肪變性，及發炎反應等代謝異常相關脂肪肝病致病機轉[26]。

長期暴露在 PM_{2.5} 此一空氣污染物質會影響代謝異常相關脂肪肝病。研究顯示，PM_{2.5} 會對脂質異常小鼠肝臟產生直接傷害，導致發炎及對去氧核糖核酸的氧化傷害。同時也會導致肝臟 Kupffer 細胞分泌細胞激素，進而引發肝臟發炎及肝臟星狀細胞 collagen 合成。

除了 PM_{2.5} 外，近期一項大規模的研究，比較有無代謝異常相關脂肪肝病者，3 年空氣污染物質暴露的結果，顯示長期暴露於 PM₁ 及 NO₂ 與代謝異常相關脂肪肝病的發生有顯著相關，且其風險與暴露濃度成正相關[27]。這些證據顯示，空氣污染物質確實是代謝異常相關脂肪肝病疾病的一重要危險因子。

結論

代謝異常相關脂肪肝病是一複雜疾病，其是由許多因子包括代謝與環境因子，加上基因與表觀基因等多項危險因子交互作用導致。此疾病不只是表現在肝臟，也會影響到許多其他器官。相較於肝臟，代謝異常相關脂肪肝病者，更容易因為其他器官併發症，尤其是心血管疾病而導致死亡。對於代謝異常相關脂肪肝病的這些危險因子，其各自確切貢獻目前仍未明確，並且可能因種族地區的不同而有所差異。

因此，未來我們仍需要更多的研究，才能更好

了解代謝異常相關脂肪肝病的確切致病機轉，進而才能發展相關甚至個人化的治療方式，來改善患者的預後。

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. Lee H, Lee YH, Kim SU, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and incident cardiovascular disease risk: A nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:2138-47. e10.
2. Wong VW, Ekstedt M, Wong GL, et al. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD. *J Hepatol* 2023;79:842-52.
3. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73:202-9.
4. Lim GEH, Tang A, Ng CH, et al. An observational data meta-analysis on the differences in prevalence and risk factors between MAFLD vs NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:619-29.e7.
5. McPherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015;62:1148-55.
6. Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia. *J Hepatol* 2017; 67:862-73.
7. Liu J, Ayada I, Zhang X, et al. Estimating global prevalence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in overweight or obese adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:e573-82.
8. Bays HE, Jones PH, Jacobson TA, et al. Lipids and bariatric procedures part 1 of 2: Scientific

- statement from the National Lipid Association, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, and Obesity Medicine Association: FULL REPORT. *J Clin Lipidol* 2016;10:33-57.
9. Wang AY, Dhaliwal J, Mouzaki M. Lean non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr* 2019;38:975-81.
 10. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:901-10.
 11. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019; 71:793-801.
 12. Ji J, Wu L, Wei J, et al. The gut microbiome and ferroptosis in MAFLD. *J Clin Transl Hepatol* 2023;11:174-87.
 13. Le Roy T, Llopis M, Lepage P, et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut* 2013; 62:1787-94.
 14. Guerrero R, Vega GL, Grundy SM, et al. Ethnic differences in hepatic steatosis: An insulin resistance paradox? *Hepatology* 2009;49:791-801.
 15. Juanola O, Martinez-Lopez S, Frances R, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: Metabolic, genetic, epigenetic and environmental risk factors. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18:5227.
 16. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; 40:1461-5.
 17. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2014;46:352-6.
 18. Santoro N, Zhang CK, Zhao H, et al. Variant in the glucokinase regulatory protein (GCKR) gene is associated with fatty liver in obese children and adolescents. *Hepatology* 2012;55:781-9.
 19. Mancina RM, Dongiovanni P, Petta S, et al. The MBOAT7-TMC4 variant rs641738 increases risk of nonalcoholic fatty liver disease in individuals of European descent. *Gastroenterology* 2016; 150:1219-30. e6.
 20. Ma Y, Belyaeva OV, Brown PM, et al. 17-Beta hydroxysteroid dehydrogenase 13 is a hepatic retinol dehydrogenase associated with histological features of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2019;69:1504-19.
 21. Pogribny IP, Tryndyak VP, Bagnyukova TV, et al. Hepatic epigenetic phenotype predetermines individual susceptibility to hepatic steatosis in mice fed a lipogenic methyl-deficient diet. *J Hepatol* 2009;51:176-86.
 22. Ding RB, Bao J, Deng CX. Emerging roles of SIRT1 in fatty liver diseases. *Int J Biol Sci* 2017;13:852-67.
 23. Vienberg S, Geiger J, Madsen S, et al. MicroRNAs in metabolism. *Acta Physiol (Oxf)* 2017;219:346-61.
 24. Nseir W, Hellou E, Assy N. Role of diet and lifestyle changes in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:9338-44.
 25. Marti-Aguado D, Clemente-Sanchez A, Bataller R. Cigarette smoking and liver diseases. *J Hepatol* 2022;77:191-205.
 26. Arciello M, Gori M, Maggio R, et al. Environmental pollution: A tangible risk for NAFLD pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2013; 14:22052-66.
 27. Guo B, Guo Y, Nima Q, et al. Exposure to air pollution is associated with an increased risk of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *J Hepatol* 2022;76:518-25.

Interaction between Gene and Environment

Ming-Lun Yeh^{1,2}

Abstract: Metabolic dysfunction associated fatty liver (MAFLD) is the emergent and rapid growing liver disease. It has become the most common chronic liver disease worldwide including Taiwan. Simple steatosis or with mild inflammation is found in a large proportion of MAFLD patients, and steatohepatitis is found in only a small part of patients. Once steatohepatitis is developed, patients may progress to liver cirrhosis or hepatocellular carcinoma. The development and progression of MAFLD are the interactions of multiple risk factors including metabolic, environmental, genetic and epigenetic risk factors, and gut microbiota. However, the exact pathogenesis of MAFLD and contribution of each risk factor remain uncertain, and need further investigation to develop associated treatment for the outcome improvement.

Key Words: Metabolic dysfunction associated fatty liver, disease course, risk factor

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:448-54) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0007

¹School of Medicine, College of Medicine, Kaohsiung Medical University; ²Division of Hepatobiliary, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung, Taiwan

Address correspondence to: Ming-Lun Yeh, Hepatobiliary Division, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital, No. 100, Tzyou Road, Kaohsiung, Taiwan.

E-mail: minglunyeh@gmail.com

併發心血管疾病的風險與預測

張瑋婷^{1,2,3} 余明隆^{1,2}

摘要：心血管疾病(CVD)與代謝相關脂肪肝病(MAFLD)之間的關係相當複雜。儘管 CVD 和 MAFLD 常有共同的風險因子，但 MAFLD 患者往往有較高機率會發展 CVD，反之亦然。除了生活方式外，胰島素抗性、全身性發炎、氧化壓力、脂肪細胞激素，以及腸道微生物群和基因遺傳，現在也被認為具有一定程度的致病風險。最近由亞太肝臟學會(APASL)、美國心臟學會(AHA)等發布的指引，廣闊地論述了肝臟、心臟和內分泌之間的密切關係。非藥物治療措施包括：飲食控制、生活方式改變、有氧運動和減肥手術等。而關於藥物治療，臨床試驗顯示，第 1 型類升糖素受體致效劑(GLP-1 RA)和鈉葡萄糖共同轉運器-2 抑制劑(SGLT2i)或可改善肝纖維化。而 GLP-1 RA 和 SGLT2i 也可改善心血管風險。其他藥物，包括二甲雙胍(metformin)，史達汀類(statins) 類和維生素 E，也被提及可能具有改善 CVD 和 MAFLD 之可能性。本文將廣泛地探討有關 CVD 和 MAFLD 之間交互作用的可能機轉、臨床醫師如何幫患者做風險評估和管理。

關鍵詞：代謝相關脂肪肝病，心血管疾病，風險評估

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:455-61) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0008

前言

越來越多證據凸顯出，代謝相關脂肪肝病(MAFLD)和心血管疾病(CVD)之間錯綜複雜的聯繫[1,2]。除了有共通的危險因素、其間的共同病理機制也相互影響，例如：肥胖、胰島素阻抗、血脂異常、慢性炎症和氧化壓力等因素，促使了 MAFLD 和 CVD 的發生和進展[1]。而 MAFLD 造成的脂肪在肝臟中積聚，進而引發炎症和肝臟纖維化，同樣地，其也可能致使粥樣動脈硬化斑塊的積聚，以及心臟的纖維化[1]。

不僅 MAFLD 被視為 CVD 進展的獨立風險因素，患有 MAFLD 的病人更有可能發生心血管事件，如心肌梗塞、心衰竭或中風。相對地，CVD 也可能加劇 MAFLD 的進程，導致進展性的肝疾病[1,3]。兩者之間的相互影響，再再強調了同時應對這兩種情況的全面管理策略之重要性[3]。

除了早期診斷外，介入治療主要包括生活模式調整，如：健康飲食和定期運動，目前已有證據顯示對這兩種狀況都有益處[1,4,5]。而針對代謝異常的藥物，如某些抗糖尿病藥物和降脂藥物，可

能對這兩種狀況都有積極的影響。了解 MAFLD 和 CVD 之間的相互影響，對於制定整合和個人化的治療策略相當重要，本文會探討有關 CVD 和 MAFLD 之間交互作用的可能機轉、臨床風險評估以及治療策略。

CVD 和 MAFLD 的致病機轉

目前已知 CVD 以及 MAFLD 的共同風險因素，包括胰島素阻抗、血脂異常和代謝綜合症，而這些皆和全生性發炎和氧化壓力息息相關。在 MAFLD 中，肝臟炎症會導致肝臟損傷，甚至進展到肝臟纖維化，而在 CVD 中，炎症與動脈粥樣硬化斑塊的形成有關。在 MAFLD 中，肝臟中脂質的過度積聚可能導致氧化壓力，引起肝細胞損傷。同樣，血脂異常和動脈壁脂質的沉積，有助於動脈粥樣硬化和心血管事件的發生。

過往的文獻也指出，MAFLD 的嚴重程度與心血管事件風險，包括：心肌梗塞、心衰竭、中風以及心律不整，呈現正相關[6,7]。MAFLD 患者中肝臟纖維化或肝硬化的病人，可能會更容易發生心血

¹國立中山大學代謝異常脂肪肝病卓越研究中心，²國立中山大學後醫學系，³奇美醫院心臟內科

通訊作者聯絡處：張瑋婷，奇美醫院心臟內科，台南市永康區中華路 901 號。E-mail: cmcvecho2@gmail.com



圖一：代謝相關脂肪肝病(MAFLD)和心血管疾(CVD)可能相互影像之致病機轉及風險因子[8]

管疾病甚至死亡，也因此 MAFLD 的存在已被認為是 CVD 發生和進展的獨立風險因素。相對地，CVD 也可能加劇 MAFLD 的進程，導致進展性的肝疾病。其間，多擊機制 “multiple-hit” 占重要角色，包括基因易感性、環境因素和生活方式在內的各種因素相互作用，皆會導致這兩種疾病的進展[8]。也因此，了解 CVD 和 MAFLD 之間共通的機制，和相互關聯的途徑對制定預防、早期檢測和管理這兩種常見健康狀況的全面策略至關重要[8]。

CVD 和 MAFLD 的風險因素

CVD 與 MAFLD 之間的關係極為複雜，除了生活方式外，腸道菌群、基因異常、全身性炎症、藥物和毒素也被視為風險因素[8]。值得注意的是，從基因和環境風險因素的複雜交互作用中引起的多重刺激，為 MAFLD 的發生和相關 CVD 的發生提供了一些說明的方式。生活方式的改變，包括：飲食、運動、睡眠障礙、腸道菌群失調、遺傳因素、全身性發炎、藥物和毒素等[8]。而在台灣肝臟研究學會(TASL)和心臟學會(TSOC)攜手共同編寫的 MAFLD 立場聲明中，廣泛地討論 MAFLD 和 CVD 的流行病學上的關聯性，以及病理學上可能的機制，以下做詳細說明並呈現於圖一。

一. 飲食

在飲食方面，高碳水化合物攝入可能加重高三

酸甘油酯血症，高血糖進而導致代謝症候群，進一步導致 MAFLD 和 CVD 的惡化[5]。減少膳食中脂肪和碳水化合物攝入不僅有助於減重，還有助於抑制全身發炎反應[5]。

二. 運動

運動可以同時預防 MAFLD 和 CVD 的進展[9]。值得注意的是，亞洲人為主的研究，經常觀察到觀察族群普遍的不健康生活方式和不足的運動[9]。一項亞洲多中心研究指出，就算是短期的生活方式改變，也可有效改善肝臟脂肪沉積[10]。同樣地，國家健康和營養調查(NHANES)行為數據庫顯示，健康的生活型態，定期運動和健康飲食，不僅可減少 MAFLD 患者心血管死亡，也能減少全因死亡率[11]。

三. 睡眠障礙

睡眠中止是一種呼吸障礙，導致間歇性呼吸減少或停止，而間歇性低氧和高碳酸血症加劇全身性炎症、胰島素阻抗、交感神經活性、內皮功能障礙並促使代謝綜合症[12]。睡眠呼吸暫停影響約 10% 的一般人口，並且高達 70% 的肥胖患者。睡眠呼吸暫停目前被認為是導致 CVD、動脈硬化和 MAFLD 的重要因素之一[13]。

四. 腸道菌群失調

代謝症候群和全身炎症反應，除了增加腸道滲

透性，更使得肝臟暴露於有害物質的程度上升，進而增加了肝臟炎症和纖維化的機會[14]。在飲食不良的情況下，腸道菌群也會改變營養素代謝的結構與成分，包括短鏈脂肪酸和膽鹼的耗盡。此外，菌群的變化還導致腸蠕動失調、發炎以及免疫環境改變，從而產生對肝臟和心臟潛在損害的循環代謝物。

先前的研究顯示，較高的循環三甲胺-N-氧化物(TMAO)不僅造成CVD的發生，還與MAFLD的形成密切相關。此外，通過血小板中鈣信號的改變，TMAO在各種動物模型中也增強血栓形成，進一步可能造成血管阻塞[15]。而關於益生菌或益生元是否能改變腸道菌群，進而減少MAFLD患者的心血管疾病，目前仍需要更多證據。

五. 遺傳因素

過往的研究指出，患者本身的基因多型性和發生MAFLD的風險相關[16]。例如，PNPLA3的基因變異是決定MAFLD患者高脂肪肝含量的重要因子，並涉及對肝細胞脂滴的脂肪酶活性，其遺傳變異在MAFLD患者中具有高患病率[17]，胰島素抵抗及嚴重肝纖維化[18]。值得注意的是，PNPLA3的變異也顯示對早發冠心病有較高的風險。其他與MAFLD風險相關的基因多型性，包括：GCKR、MBOAT7以及TM6SF2等[16,17]。

六. 全身性發炎

發炎是驅使CVD和MAFLD發生的重要因素。不僅內臟脂肪是CVD和MAFLD中全身性發炎的主要來源，更進一步增加循環前發炎物質，如IL-6的產生。此外，粒線體功能障礙和內質網壓力活化也是導致MAFLD和胰島素抵抗的關鍵因素。在canakinumab抗凝血結尾研究(CANTOS)試驗中，canakinumab，一種抗IL-1 β 單株抗體，相較於安慰劑能顯著減少CVD事件的再發生[19]。然而，抗炎藥物是否能夠降低動脈硬化和MAFLD的風險還需要更多的證據。

七. 藥物和毒素

由藥物或毒素引起的MAFLD雖然相對罕見，但也可能影響CVD的發展。雖然過往證據顯示，低量飲酒(尤其是紅酒)似乎有助於降低心血管風險，然而過量飲酒可能會增加MAFLD以及CVD的風

險則不容忽視[20,21]。在一項澳大利健康調查中，低至中度的酒精攝入與MAFLD患者的CVD住院風險相關，但與CVD死亡風險無關。然而，大規模的隨機分派臨床試驗才能提供更有力的證據。

CVD和MAFLD的風險評估

一. 從心臟科醫師角度評估MAFLD

MAFLD的患者中誰應接受CVD的篩檢或轉介？目前建議的高風險族群包括：第2型糖尿病(T2DM)、中心性肥胖、久坐的生活方式和代謝症候群的MAFLD患者具有較高的纖維化風險，而在肝臟脂肪過多或脂肪性肝炎的患者中，纖維化的嚴重程度與心血管風險相關[8]。因此，在患有CVD的患者中應考慮進行MAFLD監測。如何進行篩檢？篩檢工具應能有效識別患有MAFLD，尤其是伴隨肝纖維化的患者。與肝臟切片和磁共振造影(MRI)相比，肝纖維掃描FibroScan在檢測先進肝纖維化方面雖然靈敏度和特異性略有降低，但更具成本效益[8]。

其他評估方式包括：The fatty liver index (FLI)、hepatic steatosis index (HSI)、FIB-4以及NAFLD纖維化評分等。透過年齡、性別、身體質量指數(body mass index, BMI)、腰圍、糖尿病有無、血液中ASL/ALT, GGT, Triglycerides以及血小板等指數，也能作為評估肝臟纖維化嚴重度的間接指標[8]。值得注意的是，正常的ALT和AST指數並不足以排除MAFLD，當患者存在多重風險因素時，即應評估肝臟脂肪過多的可能性。

二. 從肝臟科醫師角度評估CVD

美國內分泌學會(American Association of Clinical Endocrinology, AACE)對於MAFLD何時需要轉介心臟科進行CVD的篩檢，提供了相關建議。若MAFLD患者同時具有肥胖，並且具有2種以上代謝症候群風險、糖尿病(或糖尿病前期)、肝臟脂肪變性或合併肝指數上升，為了避免CVD發生，應該積極控制相關風險因子[22]。

而在台灣肝臟研究學會和心臟學會共同編寫的MAFLD立場聲明中，建議可以使用動脈粥樣硬化心血管疾病(ASCVD)10年風險評估，制定進一步風險管控之策略[1,8,23]。對於風險較高或已經存在心絞

痛的患者，可以考慮進行心血管的壓力測試，例如：運動心電圖、負荷式超音波或核醫影像掃描等[8]。而對於已經存在高血壓、肥胖、第 2 型糖尿病和高齡等風險因素的患者，若已經有氣促或水腫等心臟衰竭症狀，轉診至心臟科進行心臟超音波和 BNP 或是 NT-proBNP 測試，也是建議的方式[8]。也因此，對於有症狀或患有高心血管風險的 MAFLD 患者，強烈建議早期轉診給心臟專科醫生[8]。

MAFLD 的藥物治療

目前對於 MAFLD 治療，並無被證實有效的藥物。但某些著重在抗氧化，如：維生素 E 以及部分可以改善胰島素敏感度的血糖藥，以及降血脂藥[24]，則可能可以考慮。血糖藥如 metformin 透過降低肝臟製造葡萄糖的量、減少腸道吸收葡萄糖、以及增加人體對糖分的利用，來達到降血糖的作用，目前已經被研究以改善肝臟脂肪含量和炎症[24]。

而 pioglitazone 是一種 thiazolidinedione (TZD) 的藥物，一些研究顯示其具有抗發炎作用，並能減少肝臟脂肪累積與改善肝功能[25]。而類升糖素肽活性劑(GLP-1 agonist)，以及第 2 型鈉-葡萄糖轉運通道抑制劑(SGLT2 inhibitor)，一般用於治療第 2 型糖尿病，也逐漸被發現在 MAFLD 中發揮潛在的益處[24,26]。而目前正在研究的富蘭諾卓 X 受體 (FXR)活性劑，也顯示期能改善肝臟脂肪以及發炎症，但目前仍需更多大規模的實證醫學提供更有力的證據支持[24, 27]。

結語與展望

MAFLD，作為全球重要的健康議題之一，由於潛在的胰島素阻抗或代謝異常，引發了肝臟學家和心臟學家之間的廣泛交流。在探討 CVD 和 MAFLD 之間複雜的關係時，我們發現兩者存在共通的風險因素，如胰島素阻抗、血脂異常和代謝綜合症。這兩種疾病的病理生理機制也存在相似之處，包括飲食、運動、睡眠障礙、腸道菌群失調、遺傳因素、全身性發炎、藥物和毒素等。更重要的是，MAFLD 被發現是 CVD 發展和進展的獨立風險因素，而 CVD 反過來也可能加劇 MAFLD 的進程。了解這種相互影響對於制定個人化的治療策略

至關重要。

專家們透過實證和共同討論提供了有關 MAFLD 診斷、篩查、評估的相關建議，並強調了對 MAFLD 和 CVD 患者，早期篩檢和控制肝臟及心血管風險的重要性。同時，對於生活模式改變以及不同類型藥物，可能帶來益處進行了簡要的回顧。而這些聲明也旨在引起醫療人員對新興 MAFLD 和 CVD 相關之重要性的廣泛注意，並確立臨床管理的最佳目標。最終，透過本篇回顧，我們希望能夠促進 MAFLD 和 CVD 患者的綜合評估，同時提醒醫學界對 MAFLD 的關注，以確保臨床照護的最佳效果。

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. Duell PB, Welty FK, Miller M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: A scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2022;42:e168-85.
2. Josloff K, Beiriger J, Khan A, et al. Comprehensive review of cardiovascular disease risk in nonalcoholic fatty liver disease. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9:419.
3. Simon TG, Roelstraete B, Hagstrom H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and incident major adverse cardiovascular events: Results from a nationwide histology cohort. *Gut* 2022;71:1867-75.
4. Yu C, Gao J, Ge X, et al. Healthy lifestyle is associated with reduced mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2022; 14:3785.
5. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Bugianesi E. Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: Fructose as a weapon of mass destruction.

- Hepatobiliary Surg Nutr 2015;4:109-16.
6. Salah HM, Pandey A, Van Spall HGC, et al. Meta-analysis of nonalcoholic fatty liver disease and incident heart failure. *Am J Cardiol* 2022;171:180-1.
 7. Saran AR, Dave S, Zarrinpar A. Circadian rhythms in the pathogenesis and treatment of fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020; 158:1948-66 e1.
 8. Cheng PN, Chen WJ, Hou CJ, et al. TAsL-TSOC Taiwan position statement for the management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and cardiovascular diseases. *Clin Mol Hepatol* 2024;30:16-36.
 9. Philip Esteban J, Dinani A. Lifestyle interventions beyond diet and exercise for patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2020;16:119-30.
 10. Oh S, Tsujimoto T, Kim B, et al. Weight-loss-independent benefits of exercise on liver steatosis and stiffness in Japanese men with NAFLD. *JHEP Rep* 2021;3:100253.
 11. Yang Q, Cogswell ME, Flanders WD, et al. Trends in cardiovascular health metrics and associations with all-cause and CVD mortality among US adults. *JAMA* 2012;307:1273-83.
 12. Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension* 2003;42:1067-74.
 13. Tripathi A, Melnik AV, Xue J, et al. Intermittent hypoxia and hypercapnia, a hallmark of obstructive sleep apnea, alters the gut microbiome and metabolome. *mSystems*. 2018;3:e00020-18.
 14. Leung C, Rivera L, Furness JB, et al. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:412-25.
 15. Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell* 2016; 165:111-24.
 16. Chandrasekharan K, Alazawi W. Genetics of non-alcoholic fatty liver and cardiovascular disease: Implications for therapy? *Front Pharmacol* 2019;10:1413.
 17. Posadas-Sanchez R, Lopez-Urbe AR, Posadas-Romero C, et al. Association of the I148M/PNPLA3 (rs738409) polymorphism with premature coronary artery disease, fatty liver, and insulin resistance in type 2 diabetic patients and healthy controls. *The GEA study. Immunobiology* 2017;222:960-6.
 18. Tai CM, Huang CK, Tu HP, et al. Interactions of a PPARGC1A variant and a PNPLA3 variant affect nonalcoholic steatohepatitis in severely obese Taiwanese patients. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3120.
 19. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31.
 20. Janjua M, Knuiman M, Divitini M, et al. Alcohol consumption and cardiovascular outcomes in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Hepatol Commun* 2022;6:526-34.
 21. VanWagner LB, Ning H, Allen NB, et al. Alcohol use and cardiovascular disease risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2017;153:1260-72 e3.
 22. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American association of clinical endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: Co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract* 2022;28:528-62.
 23. Yi M, Peng W, Teng F, et al. The role of noninvasive scoring systems for predicting cardiovascular disease risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic

- review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2022;34:1277-84.
24. Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H, et al. Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2015;21:3777-85.
25. Huang JF, Dai CY, Huang CF, et al. First-in-Asian double-blind randomized trial to assess the efficacy and safety of insulin sensitizer in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatol Int* 2021;15:1136-47.
26. Ghosal S, Datta D, Sinha B. A meta-analysis of the effects of glucagon-like-peptide 1 receptor agonist (GLP1-RA) in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with type 2 diabetes (T2D). *Sci Rep* 2021;11:22063.
27. Clifford BL, Sedgeman LR, Williams KJ, et al. FXR activation protects against NAFLD via bile-acid-dependent reductions in lipid absorption. *Cell Metab* 2021;33:1671-84 e4.

Risk and Prediction of Cardiovascular Disease Complications

Wei-Ting Chang^{1,2,3}, Ming-Lung Yu^{1,2}

Abstract: The relationship between cardiovascular diseases (CVDs) and metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is complex. Despite overlapped risk factors for CVDs and MAFLD, patients with MAFLD can develop CVDs and vice versa. Beyond lifestyle, insulin resistance, systemic inflammation, cytokines, oxidative stress, adipokines, nowadays intestinal microbiota and genetic disorders are also regarded as risk factors. To note, the complex interactions of genetic and environmental risk factors shed light on the disparity in genetic influence on NAFLD and its incident CVD. Recently published guidelines by Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL), the American Heart Association (AHA), the American Association of Clinical Endocrinology (AACE) and the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) encompass the fields of liver, heart, and endocrine health. The recommended non-pharmacological interventions include dietary control (Mediterranean diet), lifestyle changes, aerobic exercise, and weight loss surgery, with a suggested weight reduction of 7-10%. Regarding pharmacological interventions, randomized clinical trials and integrated analysis have confirmed that GLP-1 RA can improve liver fibrosis, while the effects of SGLT2 inhibitors on liver fibrosis require further research confirmation. Both GLP-1 RA and SGLT2 inhibitors can improve cardiovascular event risk in patients with type 2 diabetes. Although statins have not shown to improve liver histology, they can reduce the risk of cardiovascular death in MAFLD patients. Other drugs, including metformin and vitamin E, are also mentioned. In this talk, I will briefly introduce the proposed mechanism, risk factors, recommended workflow and management for CVDs and MAFLD.

Key Words: MAFLD, cardiovascular diseases, risk assessment

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:455-61) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0008

¹School of Medicine and Doctoral Program of Clinical and Experimental Medicine, College of Medicine and Center of Excellence for Metabolic Associated Fatty Liver Disease, National Sun Yat-Sen University; ²School of Medicine, College of Medicine, National Sun Yat-sen University, Kaohsiung; ³Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Chi Mei Medical Center, Tainan; Taiwan

Address correspondence to: Wei-Ting Chang, Division of Cardiovascular, Department of Intern Medicine, Chi Mei Medical Center, No.901, Zhonghua Rd., Yongkang Dist., Tainan, Taiwan.

E-mail: cmcvecho2@gmail.com

代謝症候群，MAFLD 與糖尿病的共同致因

張恬君^{1,2}

摘要：胰島素阻抗是代謝症候群、第 2 型糖尿病(T2DM)、與非酒精性肝炎(NAFLD)/代謝相關脂肪肝病(MAFLD)共同的致病機轉。胰島素阻抗增加，會造成幾個代謝異常的現象群集在一起，被稱為代謝症候群。根據 NCEP-ATPIII 的標準，以下 5 個異常只要符合 3 個或 3 個以上，即可診斷為代謝症候群：(1)腹部肥胖；(2)血壓偏高或使用降血壓藥物；(3)空腹血糖偏高或使用降血糖藥物；(4)空腹三酸甘油酯偏高或使用降三酸甘油酯藥物；(5)高密度脂蛋白膽固醇偏低。另一方面，胰島素阻抗造成的肝臟脂肪堆積，也成為 MAFLD 患者代謝功能障礙的關鍵因素。MAFLD 逐漸被視為代謝症候群的病理風險因子，因其與肝臟和全身的胰島素阻抗密切相關。本文將針對代謝症候群、T2DM、與 MAFLD 的共同致病機轉，與相互的關聯性做深入的探討。並希望透過這些機制的了解，能制定更有效的預防和治療策略。

關鍵詞：胰島素阻抗，非酒精性脂肪肝，代謝相關脂肪肝病，第 2 型糖尿病，代謝症候群
(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:462-7) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0009

前言

代謝功能異常相關脂肪肝疾病(MAFLD)，以前被稱為非酒精性脂肪肝病(NAFLD)，影響了全球約 4 分之 1 的成年人口，對所有社會造成了重大的健康和經濟負擔[1,2]。近年來有許多的藥物發展與臨床試驗的進行，最近美國食品和藥物管理局批准了 Rezdiffra (resmetirom)用於治療成年人非肝硬化非酒精性脂肪性肝炎(NASH)，並伴有中度至進階程度的肝纖維化[3]。

雖然 MAFLD 的藥物治療露出了一線曙光，但是這種疾病的高流行率，是由於久坐行為的迅速增加、低度的身體活動、營養失衡和不健康飲食相對於過量的熱量攝入[4]，透過飲食和運動以改善根本的致病機轉—胰島素阻抗，仍是治療 MAFLD 不可或缺的元素。

胰島素阻抗一般被認為不僅是代謝症候群的根本病因，而且還是其相關疾病，如 MAFLD、多囊卵巢症候群(PCOS)、第 2 型糖尿病(T2DM)和動脈粥樣硬化心血管疾病(ASCVD)的根本原因[5-7]。值得注意的是，在一些縱貫性世代研究中，也報告了 NAFLD 與代謝症候群之間，存在相互的雙向關係[8]。

而最近的統合分析顯示 T2DM 病人大約有 60%同時合併有 MAFLD [9]。也有報告指出，幾乎有 3 分之 2 的 T2DM 或肥胖的老年人患有 NASH 且伴有進展性纖維化[10]。相反的，在最近的統合分析中，也顯示 NAFLD 病人 5 年內新發生 T2DM 的風險增加約 2.2 倍[11]。從兩個前瞻性縱貫性世代研究發現，代謝症候群及其組成部分與新發生 T2DM 有關[12]。以下將針對代謝症候群、T2DM、與 MAFLD 的共同致病機轉，與相互的關聯性做深入的探討。

胰島素阻抗是 T2DM、代謝症候群、與 MAFLD 共同的致病機轉

胰島素阻抗是代謝症候群和 T2DM 等慢性疾病的核心特徵之一。它反映了身體對胰島素的敏感性降低，導致胰島素的生物效應減弱。然而，在胰島素阻抗的情況下，胰島素分泌細胞(β 細胞)通常會進行一系列的代償，增加胰島素的分泌，以抵消減弱的胰島素生物學效應，以保持正常的空腹血糖值(NGT)。這種過度分泌胰島素的現象被稱為高胰島素血症。

高胰島素血症在 NGT 狀態下，維持血糖值的

¹臺大醫院內科部代謝內分泌科，²國立台灣大學醫學院醫學系

通訊作者聯絡處：張恬君，臺大醫院內科部代謝內分泌科，台北市中正區中山南路 7 號。E-mail: tjc922@ntu.edu.tw

穩定，防止糖尿病的發展，但也可能導致其他問題，如高血壓。然而，這種代償性機制並非長久有效。隨著時間的推移， β 細胞可能會逐漸耗盡其能力，無法再有效地分泌足夠的胰島素，來應對胰島素抵抗。這時，NGT 的維持可能會變得更加困難，進而導致血糖值升高，最終發展成為 T2DM [13]。

此外，胰島素抵抗還會導致脂肪分解作用增加，進而增加游離脂肪酸(FFA)的血中濃度。這些 FFA 會進入肝臟，刺激肝臟進行脂肪酸氧化和糖原生成的過程，進一步促進肝臟葡萄糖生成，導致高血糖，最終可能引發 T2DM。另外，高胰島素血症也與血液中腎上腺素濃度的增加，以及腎小管中鈉和水的再吸收增加相關聯，進而導致高血壓的發生[13]。

代謝症候群的診斷標準主要包括：肥胖(腰圍：男性>90 cm，女性>80 cm)、高血糖(空腹血糖值>100 mg/dl 或使用降血糖藥物)、高血壓(收縮壓>130 mmHg 或舒張壓>85 mmHg，或正在服用降血壓藥物)、高三酸甘油酯血症(三酸甘油酯 \geq 150 mg/dl，或正服用降三酸甘油酯藥物)、和低高密度脂蛋白膽固醇(HDL：男性<40 mg/dl，女性<50 mg/dl)。根據 NCEP-ATPIII 的標準，代謝症候群的診斷需要至少滿足其中三項標準[14]。胰島素抵抗是解釋代謝症候群病理生理學的最被接受的統一理論。然而，流行病學研究顯示，相當比例的代謝症候群患者沒有胰島素抵抗的證據，而且胰島素抵抗與代謝症候群的個別成分之間的相關性是弱到中等的。

胰島素抵抗可能在高血糖和血脂異常的發展中扮演重要的角色，而高血糖高三酸甘油酯又進一步加重胰島素抵抗。但是，胰島素抵抗對高血壓的影響，似乎不及其對高血糖和血脂異常的作用強烈。肥胖可能是代謝症候群的另一個致病因子，可能有助於啟動或加重胰島素抵抗。然而，就像胰島素抵抗一樣，患有代謝症候群者並不一定都有肥胖，而許多肥胖者並沒有代謝異常[15]。

MAFLD 與胰島素抵抗和 T2DM 密切相關，是代謝異常的早期預測因子，特別是在正常體重人群中[16,17]。此外，MAFLD 在鼠類高脂飲食模型中的觀察結果一致顯示，MAFLD 在骨骼肌脂肪堆積、巨噬細胞相關炎症、肝臟、骨骼肌和脂肪組織胰島素抵抗、全身高血糖和高胰島素血症之前發生

[18-20]。

綜上所述，這些觀察結果支持了肝臟脂肪變化導致關鍵葡萄糖調節組織的胰島素抵抗。儘管 MAFLD 與全身胰島素抵抗密切相關，但值得注意的是，胰島素抵抗也預測 MAFLD 的發生。這主要是由於胰島素抑制脂肪組織脂肪分解作用的能力下降，導致游離脂肪酸向肝臟的輸送增加，以及新生脂肪的增加，這是通過類固醇受體結合蛋白 1c(SREBP-1c)刺激脂肪生成酶的表達而發生的[21]。

代謝症候群與 MAFLD

脂締素(adiponectin)是代謝症候群和 MAFLD 之間的關鍵連結。MAFLD 病人的血清脂締素濃度較低，這與更嚴重的系統性胰島素抵抗、內皮功能障礙、加速動脈粥樣硬化和更高不良心血管事件風險相關聯。在小鼠中，脂締素可以增強胰島素刺激下的葡萄糖攝取，同時抑制肝臟葡萄糖生成。在人類內皮細胞中，脂締素透過抑制 IL-8 和 TNF α 表現而具有抗發炎作用。給予脂締素可以減少人類巨噬細胞轉化為泡沫細胞(foam cells)。脂締素還具有肝臟保護作用，例如：(1)脂締素治療可以透過 AMPK，抑制花生四烯酸(palmitate)誘導的 fetuin-A，改善肝臟脂肪變性(hepatic steatosis)；(2)在糖尿病動物模型中，脂締素治療可以改善肝臟脂肪堆積[22]。

腸道菌叢在 MAFLD 和代謝症候群之間的交互作用中，也發揮著重要作用。MAFLD 患者腸道菌叢的變化包括減少 Ruminococcaceae 家族、Bacteroides 屬和增加 Clostridium coccoides。這些變化通過以下機制影響 MAFLD 和腸道菌叢之間的關聯：

- 一. 短鏈脂肪酸(SCFAs)是腸道菌叢碳水化合物發酵的主要產物，是肝臟脂肪和葡萄糖新生的關鍵前驅物質。
- 二. 腸道菌叢失調，導致腸道通透性增加和腸道緊密連接異常。
- 三. 膽鹼在脂質代謝中發揮重要作用，促進脂質從肝臟的運輸。
- 四. 腸道菌叢失調，而抑制空腹誘導的脂肪細胞因子(FIAF)分泌，導致 LPS 活化，進而促進肝細胞和脂肪細胞的脂肪儲存。

五. 腸道菌群失調導致增加 LPS 和膽酸的產生，並與低度發炎相關聯。

總結來說，胰島素抵抗誘導的肝臟脂肪堆積，是 MAFLD 患者代謝功能異常的關鍵因素。MAFLD 與肝臟和全身胰島素抵抗密切相關，並成為代謝症候群的病理風險因素[22]。

MAFLD 的嚴重程度與腰圍、空腹血糖、HOMA-IR、三酸甘油酯、HDL-C 和血壓呈線性相關。根據台灣的一個社區世代研究，在校正干擾因子(例如身體質量數和 HOMA-IR)後，輕度 MAFLD 和中度至重度 MAFLD 患者與沒有 MAFLD 患者相比，罹患代謝症候群的勝算比分別為 3.64 和 9.4 [23]。根據一個上海的成人研究，相對於對照組，腹部肥胖、糖尿病、血脂異常和高血壓患者的脂肪肝風險，分別增加 32.78 倍、31.58 倍、22.64 倍、和 23.25 倍。而代謝症候群的病人罹患脂肪肝的風險增加 39.33 倍[24]。

MAFLD 可能是代謝症候群的潛在致病因素(相對風險，RR：5.23)，而代謝症候群也是造成 MAFLD 的潛在致病因素之一(RR：2.55)。MAFLD 對代謝症候群不同成分的影響不同，血脂異常的影響最大(attributable risk %，10.15%)，其次是肥胖(7.63%)、糖尿病(3.90%)和高血壓(3.51%)。類似的模式也適用於代謝症候群不同成分對 MAFLD 的影響，其中肥胖的影響最大(16.37%)，其次是糖尿病(10.85%)、血脂異常(10.74%)和高血壓(7.36%)[25]。

T2DM 與代謝症候群

代謝症候群是一種與心血管疾病和 T2DM 發病密切相關的病理狀態。在 PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk)世代研究中，持續 3.2 年的追蹤時間，代謝症候群與無基線疾病者的心血管疾病風險增加無關(Hazard ratio，風險比 1.07 [95% CI: 0.86-1.32])，但與 T2DM 風險增加相關(風險比 4.41 [95% CI: 3.33-5.84])，其各組成部分，特別是空腹血糖(風險比 18.4 [95% CI: 13.9-24.5])，也與 T2DM 風險增加相關。

在 BRHS (the British Regional Heart Study)世代研究中，持續 7 年的追蹤時間，代謝症候群與心

血管疾病的新發病例有輕微關聯(relative risk，相對風險 1.27 [95% CI: 1.04-1.56])，但與糖尿病的關聯更強(相對風險 7.47 [95% CI: 4.90-11.46])。在這兩項研究中，身體質量指數或腰圍、三酸甘油酯和葡萄糖的數值與心血管疾病風險無關，但所有代謝症候群的 5 個組成部分，都與新發生 T2DM 的風險有關[26]。

在最初沒有糖尿病的 890 名 Pima Indians 參與者中，持續 4.1 年的追蹤時間，胰島素因子與 T2DM 發生率強烈相關(在因子分數相差 1 個標準差的情況下，發病率比(incidence rate ratio, IRR)為 1.81， $p < 0.01$)。體型和脂質因子也可顯著預測 T2DM (IRR 分別為 1.52 和 1.37， $p < 0.01$)，而血壓因子則無法顯著預測 T2DM (IRR 為 1.11， $p > 0.20$)。代表這些變量之間的相關性，反映了不同的代謝過程，試圖將它們組合成一個單一實體，可能會丟失大量信息[27]。

日本中年男性的世代研究，在控制了年齡、家族糖尿病史、酒精攝入量和吸菸狀況後，與無任何代謝症候群組成部分者相比，有 1、2、3 和 ≥ 4 個代謝症候群組成部分者，其心血管疾病發病相對風險分別為 3.18、3.48、12.55 和 14.15 (p for trend < 0.001)。相應的 T2DM 相對風險分別為 1.92、4.36、6.44 和 15.08 (p for trend < 0.001)。在非吸菸者和現在吸菸者中，隨著代謝症候群組成部分數量的增加，心血管疾病和 T2DM 的相對風險均增加(所有情況的 p for trend < 0.001) [28]。

從韓國國家健康保險服務的數據庫中，檢索了年齡 ≥ 20 歲、沒有 T2DM 病史的成年人的記錄，在 2 年的時間裡，監測了代謝症候群組成部分的變化，隨訪平均時間為 4.087 年。在基線(baseline)和第 2 次訪問時，隨著代謝症候群組成部分數量的減少，糖尿病的風險降低(趨勢 $p < 0.0001$)。多變量調整後的新發糖尿病的 HR(風險比)為 0.645。於基線和第 2 次訪問時，都表現出代謝症候群組成部分者相比，對於那些代謝症候群組成部分減少的個體，改善空腹血糖升高者風險比為 0.54，改善三酸甘油酯升高者風險比為 0.735，改善高血壓升高者風險比為 0.746，改善高密度脂蛋白膽固醇降低者風險比為 0.763，改善腹部肥胖者風險比為 0.92。

總之，代謝綜合症及其組成部分的變化與

T2DM 的發展顯著相關，而且代謝症候群及其組成部分的改善，減輕了新發生糖尿病的風險[29]。

T2DM 與 MAFLD

肝功能異常對於 T2DM 的發展有顯著的影響。儘管這些機制尚未完全理解，但肝脂肪堆積導致能量代謝和發炎信號的改變，進而導致胰島素阻抗。此外，像 T2DM 病人一樣存在的慢性高胰島素血症也會導致肝脂肪積聚。脂肪毒素、粒線體功能障礙、細胞激素和脂肪細胞素等因素，被提出在脂肪肝與 T2DM 的病因中起著重要作用[30]。MAFLD 增加了 2.2 倍罹患 T2DM 的風險，而當 T2DM 發生時，它又增加了 2.6 倍罹患 NAFLD 的風險[31]。

結論

代謝症候群包括腹部肥胖、胰島素阻抗、血脂異常和高血壓等，並且還與其他共病，包括促凝血狀態、促發炎狀態、MAFLD 和 PCOS 有關。共同的病理機制是胰島素阻抗。代謝症候群和 MAFLD 之間存在著雙向聯繫，共享的病原風險因子包括胰島素阻抗、脂質代謝失調、低度發炎、氧化和內質網壓力增加，以及腸道菌叢失調。代謝症候群及其組成因素的變化與 T2DM 的發展顯著相關。代謝症候群及其組成因素的改善也減輕了 T2DM 的風險。

總而言之，胰島素阻抗、T2DM、代謝症候群、和 MAFLD 間存在著密切的關聯。了解這些機制，對於預防和治療代謝症候群及其相關的疾病，至關重要。因此，醫學界應該加強對這些疾病的研究，以制定更有效的預防和治療策略。

聲明

本研究的利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

參考文獻

1. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev*

- Gastroenterol Hepatol 2018;15:11-20.
2. Sarin SK, Kumar M, Eslam M, et al. Liver diseases in the Asia-Pacific region: A Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:167-228.
3. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. *N Engl J Med* 2024;390:497-509.
4. Inoue Y, Qin B, Poti J, et al. Epidemiology of obesity in adults: Latest trends. *Curr Obes Rep* 2018;7:276-88.
5. Sperling LS, Mechanick JI, Neeland IJ, et al. The cardiometabolic health alliance: Working toward a new care model for the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1050-67.
6. Lim SS, Kakoly NS, Tan JWJ, et al. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: A systemic review, meta-analysis and meta-regression. *Obes Rev* 2018;20:339-52.
7. Farrell GC, Haczeyni F, Chitturi S. Pathogenesis of NASH: How metabolic complications of overnutrition favour lipotoxicity and pro-inflammatory fatty liver disease. *Adv Exp Med Biol* 2018;1061:19-44.
8. Zhang Y, Zhang T, Zhang C, et al. Identification of reciprocal causality between non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome by a simplified Bayesian network in a Chinese population. *BMJ Open* 2015;5:e008204.
9. Dai W, Ye L, Liu A, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:e8179.
10. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review. *JAMA* 2015;313:2263-73.
11. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: An updated meta-analysis of 501022 adult individuals. *Gut* 2021;70:962-9.
12. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, et al. Can

- metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet* 2008;371:1927-35.
13. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
 14. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
 15. Mikhail N. The metabolic syndrome: Insulin resistance. *Curr Hypertens Rep* 2009;11:156-8.
 16. Stefan N, Fritsche A, Schick F, et al. Phenotypes of prediabetes and stratification of cardiometabolic risk. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:789-98.
 17. Stefan N, Schick F, Häring HU. Causes, characteristics, and consequences of metabolically unhealthy normal weight in humans. *Cell Metab* 2017;26:292-300.
 18. Kraegen EW, Clark PW, Jenkins AB, et al. Development of muscle insulin resistance after liver insulin resistance in high-fat-fed rats. *Diabetes* 1991;40:1397-403.
 19. Turner N, Kowalski GM, Leslie SJ, et al. Distinct patterns of tissue-specific lipid accumulation during the induction of insulin resistance in mice by high fat feeding. *Diabetologia* 2013;56:1638-48.
 20. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821-30.
 21. Shimomura I, Bashmakov Y, Horton JD. Increased levels of nuclear SREBP-1c associated with fatty livers in two mouse models of diabetes mellitus. *J Biol Chem* 1999;274:30028-32.
 22. Lim S, Kim JW, Targher G. Links between metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab* 2021;32:500-14.
 23. Yang KC, Hung HF, Lu JW, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with metabolic syndrome independently of central obesity and insulin resistance. *Sci Rep* 2016;6:27034.
 24. Fan JG, Zhu J, Li XJ, et al. Fatty liver and the metabolic syndrome among Shanghai adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1825-32.
 25. Zhang Y, Zhang T, Zhang C, et al. Identification of reciprocal causality between non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome by a simplified Bayesian network in a Chinese population. *BMJ Open* 2015;5:e008204.
 26. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet* 2008;371:1927-35.
 27. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, et al. Components of the “metabolic syndrome” and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:3120-7.
 28. Nakanishi N, Takatorige T, Fukuda H, et al. Components of the metabolic syndrome as predictors of cardiovascular disease and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 64:59-70.
 29. Lee MK, Han K, Kim MK, et al. Changes in metabolic syndrome and its components and the risk of type 2 diabetes: A nationwide cohort study. *Sci Rep* 2020;10:2313-20.
 30. Kapoor N, Kalra S. Metabolic-associated fatty liver disease and diabetes: A double whammy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2023;52:469-84.
 31. Byrne CD. Banting memorial lecture 2022: Type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: Partners in crime. *Diabet Med* 2022;39:e14912.

Metabolic Syndrome, Common Cause of MAFLD and Diabetes

Tien-Jyun Chang^{1,2}

Abstract: Insulin resistance is a common pathogenic mechanism shared among metabolic syndrome, type 2 diabetes (T2DM), and metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD). Increased insulin resistance leads to a clustering of several metabolic abnormalities, known as metabolic syndrome. According to the NCEP-ATPIII criteria, diagnosis of metabolic syndrome requires the presence of three or more of the following five abnormalities: (1) abdominal obesity; (2) elevated blood pressure or use of anti-hypertensive medications; (3) elevated fasting blood glucose or use of glucose-lowering medications; (4) elevated fasting triglycerides or use of anti-hypertriglyceridemic medications; (5) low high-density lipoprotein cholesterol. On the other hand, insulin resistance-induced hepatic fat accumulation also becomes a key factor in the metabolic dysfunction of patients with MAFLD. MAFLD is increasingly recognized as a pathological risk factor for metabolic syndrome due to its close association with hepatic and systemic insulin resistance. This article will delve into the shared pathogenic mechanisms of metabolic syndrome, T2DM, and MAFLD, and their interrelationships. It is hoped that through understanding these mechanisms, more effective prevention and treatment strategies can be developed.

Key Words: insulin resistance, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic-associated fatty liver disease, type 2 diabetes, metabolic syndrome

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:462-7) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0009

¹Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital; ²School of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

Address correspondence to: Tien-Jyun Chang, Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, No. 7 Chung-Shan South Road, Taipei, Taiwan. E-mail: tjc922@ntu.edu.tw

運動、飲食與藥品於 MAFLD 的治療

潘鈺聆^{1,2} 李癸洲^{1,3}

摘要：非酒精性脂肪肝(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)，或稱為代謝功能障礙相關的脂肪肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)是一種普遍的肝病，從單純性脂肪變性到非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)，後者會導致纖維化、肝硬化和肝細胞癌。根據統計，NAFLD 在全亞洲地區發生率約 27.3%。造成的相關死亡原因，包含心血管疾病(25-43%)、非肝的惡性腫瘤(19-28%)、肝臟相關疾病(9-15%)。民眾對於疾病相關的認知較低、缺乏精準的即時診斷法及生物標記、不同的文化背景等，讓診斷及治療增加困難度。而了解 NASH 和肝纖維化的發病機制對於診斷和治療的發展非常重要。研究顯示，達到 7%減重目標的患者，能在 NASH 組織學上有顯著的改善。針對 NAFLD 的治療，可從運動及飲食做起，包括每週至少 1 次的 60 分鐘運動、熱量控制、適當限制食物選擇；此外，目前有相當多實證的藥物治療，例如 semaglutide、pioglitazone、vitamin E、angiotensin II receptor blocker 等。目前也有其他藥物治療需進一步的研究，才能有安全且有效的脂肪肝治療。

關鍵詞：非酒精性脂肪肝，治療，新興藥物

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:468-76) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0010

非酒精性脂肪肝(NAFLD)的 流行病學、自然史和診斷挑戰

非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一種普遍的肝病，現在也稱為代謝功能障礙相關的脂肪肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)，從單純性脂肪變性到非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)，後者會導致進行性纖維化、肝硬化和肝細胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)。

根據統計，非酒精性肝病在全亞洲地區發生率約 27.3%。在美國成人中約 40%有 NAFLD，大部分的人同時有過度肥胖、糖尿病、代謝症候群，或是有特別的基因，例如：PNPLA3 及 TM6SF2，其中有 4 分之 1 的人會造成 NASH。NASH 會逐漸進展成肝纖維化，肝硬化，甚至肝癌。造成的相關死亡原因包含心血管疾病(25-43%)、非肝的惡性腫瘤(19-28%)、肝臟相關疾病(9-15%)。診斷上的挑戰包括：民眾對於疾病相關的認知較低、缺乏精準的即時診斷法及生物標記(biomarker)、不同的文化背景、血清轉胺酶(ALT)抽血無法精準診斷等[1]。

據 Sanyal AJ 等人研究[2]，1773 位非酒精性肝病患者的肝臟相關併發症發生率，隨著纖維化的增加而增加(表一)。

非酒精性脂肪肝炎(NASH)及 纖維化的發病機轉

非酒精性脂肪肝炎(NASH)及其纖維化的發病機制，已被研究數 10 年，其機轉涉及多種複雜因素。從正常肝細胞中的脂肪堆積使肝細胞損傷，進而導致細胞死亡、發炎細胞聚集和肝臟星狀細胞活化。了解 NASH 和肝纖維化的發病機制對於診斷和治療的發展非常重要[3]。

首先，高脂肪飲食習慣可導致人類肝臟脂肪變性。其次，缺乏身體活動或低能量消耗，也是形成脂肪肝的兇手之一。其他原因尚有胰島素阻抗、家族基因、環境因素等。肝臟在經過粒線體功能障礙(mitochondrial dysfunction)、內質網壓力(endoplasmic reticulum stress)、脂噬作用(lipophagy)、骨橋蛋白藉由刺蝟信號通路(hedgehog-osteopontin, Hh-OPN)、氧化壓力(oxidative stress)、細胞外囊泡

¹ 國立陽明交通大學醫學院，² 恩主公醫院內科，³ 台北榮民總醫院胃腸肝膽科

通訊作者聯絡處：李癸洲，台北榮民總醫院胃腸肝膽科，台北市石牌路二段 201 號。E-mail: kclee2@vghtpe.gov.tw

表一：非酒精性肝病患者的肝臟相關併發症發生率隨著纖維化的增加而增加

	F0 至 F2	F3	F4
靜脈曲張出血	0.00	0.06	0.70
腹水	0.04	0.52	1.20
肝腦病變	0.02	0.75	2.39
肝細胞癌	0.04	0.34	0.14
因任一原因死亡	0.32	0.89	1.76

引用自參考文獻[2]

(extracellular vesicles) 後會發展為 NASH。

而肝細胞在經過脂毒性損傷 (lipotoxic damage) 會釋放細胞激素和趨化因子，激活先天性和後天性免疫細胞，包括巨噬細胞、樹突狀細胞、淋巴細胞和嗜中性球，最後導致發炎反應。同時，受損的肝細胞也會釋放含外泌體、微粒、凋亡小體的細胞外囊泡，裡面物質藉由活化非實質細胞和免疫細胞來誘發發炎和纖維化。

除上述之外，各器官之間也會影響 NASH 和其肝纖維化的進展。例如腸-肝軸 (gut-liver axis)，NAFLD 患者腸道中厚壁菌門 (Firmicutes) 的比例較正常人高，而擬桿菌門 (Bacteroidetes)、腸桿菌科 (Enterobacteriaceae)、瘤胃菌科 (Ruminococcaceae families) 相對較少。菌叢失調 (dysbiosis) 可能會擾亂腸道屏障和細菌，讓內毒素和細胞因子通過血液進入肝臟，活化肝臟的免疫反應，加重炎症和纖維化。

治療

一. 生活型態改變

針對非酒精性脂肪肝的治療，最重要就是運動及飲食的控制。根據研究顯示，達到 7% 減重目標的患者能在 NASH 組織學上有顯著的改善，包括脂肪變性 (steatosis)、小葉發炎 (lobular inflammation)、氣泡性損傷 (ballooning injury) [4]。而另一篇研究發現，增加體力活動可為脂肪肝患者帶來健康益處，但與其體重變化無關[5]。

Hansen CD 等人[6]發表一篇關於糖尿病及 NAFLD 患者，分別比較高脂低碳水化合物飲食及高碳水化合物低脂飲食，發現兩組皆讓 HDL 變高且 TG 降低，但對於 NAFLD 沒有幫助。在先前一篇統合分析中，攝取咖啡讓人罹患 NAFLD 的風險，顯著低於不喝咖啡的患者 RR (relative risk) 0.71

(95% CI, 0.60-0.85)，且患者肝纖維化的風險顯著降低 RR 0.70 (95% CI, 0.60-0.82) [7]。

另有一篇將具有肥胖及 NAFLD 的患者隨機分組：168 飲食 (time restricted eating, TRE) 及定時吃飯 (daily calorie restriction, DCR) 共 12 個月，在 6 個月時，TRE 組的肝內三酸甘油酯含量降低了 8.3%，DCR 組則降低了 8.1%。在 12 個月時，TRE 組的肝內三酸甘油酯含量降低了 6.9%，DCR 組則降低了 7.9%。兩組的肝臟硬度、體重和代謝危險因子均顯著且相對減少。因此，此研究支持了在 TRE 治療 NAFLD 比 DCR 無其他益處，但突顯了限制熱量攝取的重要性[8]。若 168 飲食再加上低糖飲食，則可以顯著降低體重、腰圍、血脂 (TG、CHOL、LDL)、肝功能及肝纖維化[9]。

目前也有其他可能有效降低脂肪肝及其相關數值的研究。其中 curcumin (薑黃素) 加上 piperine (胡椒鹼) 無法改善肝纖維化，但可以改善 NAFLD 患者的血壓、血糖、血脂和肝功能[10]。石榴萃取物可以改善 NAFLD 的多種生物標記 (ALT、AST、GGT、fetuin-A、FGF-21、IL-6)[11]。芝麻油相較葵花籽油，可有效降低舒張壓 ($p = 0.031$) 及總膽固醇/高密度脂蛋白膽固醇 ($p = 0.039$) [12]。甘草可幫助 ALT、胰島素阻抗、丙二醛及超音波下脂肪肝的進步[13]。

二. 藥物介入

目前有很多研究針對 NAFLD 的藥物治療及發展。

降低脂肪堆積

一. 降膽固醇藥物

Pemafibrate 是一種降血脂新藥，透過選擇性結合 PPAR α 受體來調控。研究顯示在使用

pemafibrate 第 48 週時不會降低肝臟脂肪，但肝硬度比起安慰劑組顯著降低，治療差異-5.7%， $p = 0.036$ ，同時 ALT 與 LDL-C 顯著降低[14]。

Elafibranor 是種 PPAR α/δ 促進劑，是原發性膽汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC) 的新型治療藥物。Genfit 生物製藥公司研究將其用於 NASH 患者，有 19.2%的人使用 elafibranor 後 NASH 獲得改善，肝硬度則沒有差別；胰島素阻抗或葡萄糖參數沒有顯著變化，但非高密度膽固醇 (high density cholesterol, HDL)和三酸甘油酯，以及 ALT、GGT 的降低出現了顯著差異。

Lanifibranor 是另種全 PPAR 接受器促進劑。在這項 NASH 患者的 2b 期試驗中，使用 1200 mg lanifibranor 時，SAF-A 評分至少降低 2 分且纖維化未惡化的患者顯著高於安慰劑組，但在接受 800 mg lanifibranor 治療的患者中則無顯著改善。使用 lanifibranor 患者的肝臟指數水平下降，且大多數脂質、發炎和纖維化生物標記的水平，也有所改善[15]。

二. 降糖尿病藥物

Pioglitazone 是一種口服抗糖尿病藥物，屬 thiazolidinediones 類，其主要作用是降低胰島素阻抗。藥理研究發現，它可以改善肌肉及脂肪組織對胰島素的敏感度，並且抑制肝臟的糖質新生作用 (gluconeogenesis)。與安慰劑相比，pioglitazone 顯著增加體重，但可降低血糖、糖化血色素、insulin C peptide、ALT、ferritin 等；而在組織學特徵上，可見到肝細胞損傷、Mallory-Denk body 和纖維化的顯著減少[16]。有 NASH 的糖尿病早期，或是第 2 型糖尿病患者，長期使用 pioglitazone，51%的 NASH 患者得到緩解，且安全有效[16]。

SGLT2 抑制劑對第 2 型糖尿病併 NAFLD 的隨機對照試驗的綜合分析，SGLT2 抑制劑顯著降低 ALT，WMD -5.36 (95% CI: -8.86, -1.85)， $p = 0.003$ 和 AST，WMD -2.56 (95% CI: -3.83, -1.29)， $p < 0.0001$ ；在身體組成方面，肝臟質子密度脂肪比例 WMD -2.20，(95% CI: -3.67, -0.74)， $p = 0.003$ 、內臟脂肪質量，WMD -20.71 (95% CI: -28.19, -13.23)， $p < 0.00001$ ，皮下脂肪，WMD -14.68 (95% CI: -26.96, -2.40)， $p = 0.02$ 也顯著減少[17]。

Liraglutide 是另一種抗糖尿病藥物，屬 GLP-1

analogues 類。在一篇多中心、隨機、雙盲的試驗中，NASH 病人每日皮下注射 1.8 mg liraglutide 共 48 週，有 39%得到緩解，相對風險(relative risk) 4.3 (95% CI 1.0-17.7, $p=0.019$)；且 9%出現纖維化，相較於安慰劑組 36%有顯著意義 0.2 (0.1-1.0, $p=0.04$)[18]。

Semaglutide 也是 GLP-1 analogues，屬於較新的藥物，且比起 liraglutide 的作用更長。Newsome PN 等人發現在 320 名 NASH 且有肝纖維化第 1 至第 3 期的患者，隨機分配使用 1 天 1 次皮下注射 (0.1 mg, 0.2 mg, 0.4 mg 或安慰劑)，0.1 mg 組中有 40% NASH 緩解且纖維化未惡化，0.2 mg 組為 36%，0.4 mg 組為 59%，安慰劑組為 17% (0.4 mg 與安慰劑相比， $p < 0.001$)。但纖維化階段的改善，在病患百分比沒有顯著的組間差異 (0.4 mg 組 43%和安慰劑組 33% 的患者纖維化階段，出現改善 $p = 0.48$)[19]。

Loomba R 等人的研究顯示 semaglutide 在 NASH 相關肝硬化且 BMI>27 的 47 名患者，接受皮下注射 2.4mg 的 semaglutide，與安慰劑組相比，並沒有顯著改善纖維化或 NASH 進步，NASH 分別佔使用 semaglutide 組的 11%，以及使用安慰劑組的 29%；odds ratio 0.28 (95% CI 0.06-1.24; $p=0.087$)[20]。

針對非第 2 型糖尿病患者的超重患者，Knop FK 等人雙盲隨機分配使用口服 semaglutide，1 日 50mg，結果顯示在第 68 週時，口服 semaglutide 50 mg 組與原本相比的平均體重變化為 -15.1%，而安慰劑組為 -2.4% ($p < 0.0001$)。也就是說，在沒有第 2 型糖尿病的超重或肥胖成年人中，與安慰劑相比，可顯著降低體重並具有臨床意義[21]。

其他新型複合型降糖尿病用藥，包括 tirzepatide (GIP 和 GLP1 receptor agonist)、HM15211 (GLP-1/GIP/glucagon triple-receptor co-agonist)、licoglitazone (dual SGLT1/2 inhibitor)、resmetirom (MGL-3196)、TVB-2640 (FASN inhibitor)、NGM282 (an engineered FGF19 analogue)、aldafermin, an engineered FGF19 analog、pegbelfermin (BMS-986036, PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue)、efruxifermin (Fc-FGF 21)、pegozafermin (glycoPEGylated FGF21 analogue)則尚在臨床試驗中。其中尤以 resmetirom 最有潛力，已進入第 3 期臨床試驗。

降低發炎

一. Vitamin E

隨機分配無糖尿病且有 NASH 的患者，使用 pioglitazone、維他命 E 及安慰劑共 96 週，發現維生素 E 與 NASH 的改善率顯著較高(43% 和 19%， $p=0.001$)，反而 pioglitazone 的改善率與安慰劑相比則差異不顯著(分別為 34%和 19%， $p=0.04$)。兩者治療比起安慰劑皆可以降低 AST 和 ALT ($p<0.001$)、減少脂肪肝變性 (維生素 E 組 $p=0.005$ ，pioglitazone 組 $p<0.001$)、減少小葉發炎 (維生素 E 組 $p=0.02$ ，pioglitazone 組 $p=0.004$)；但與改善肝纖維程度評分無顯著意義[22]。

二. Selonsertib (selective inhibitor of ASK1)

ASK1 在 NASH 的肝細胞損傷、發炎和纖維化中發揮關鍵作用。Selonsertib 是一種口服的 ASK1 選擇性抑制劑藥物，但根據雙盲隨機的試驗，使用 48 週的單一 selonsertib 治療，對於 NASH 導致的橋狀纖維化(bridging fibrosis)，或是代償性肝硬化沒有減少纖維化[23]。

三. Emericasan

在 NASH 的過程中，脂毒性(lipotoxicity)會活化胱天蛋白酶(caspases)，導致細胞凋亡跟 IL-1 β 、IL-18 的製造。而 emricasan 是一種全胱天蛋白酶抑制劑，可降低 NASH 患者的 ALT 和胱天蛋白酶的活化 (caspase activation)。在雙盲安慰劑對照研究中，有明確 NASH 併不同程度的肝纖維化(F1-F3)為期 72 週的治療及追蹤下，emricasan 無法善纖維化且不加劇 NASH 程度的主要目標 (emricasan 5 mg：11.2%；emricasan 50 mg：12.3%；安慰劑：19.0%；odds ratios 與安慰劑相比為 0.530 和 0.588， $p=0.972$ 和 0.972)或 NASH 消退，而不惡化纖維化的次要目標(emricasan 5 mg：3.7%；emricasan 50 mg：6.6%；安慰劑：10.5%；odds ratios 與安慰劑 0.334 和 0.613， $p = 0.070$ 和 0.335)。也就是說，emricasan 並未改善 NASH 纖維化患者的肝臟組織學[24]。

此外，emricasan 針對肝硬化以及嚴重門靜脈高壓(HVPG \geq 12 mmHg)患者，表示可降低門靜脈壓

力，但 emricasan 與 NASH 肝硬化和嚴重門脈高壓患者的 HVPG 或臨床結局的改善無關[25]。

四. Cenicriviroc

Cenicriviroc 是一種新型口服趨化因子受體 (chemokine receptor) 第 2 型及 5 型的拮抗劑。AURORA 研究是一項 III 期、隨機、雙盲、安慰劑對照的研究，針對 NASH 併 2/3 期肝纖維化的患者使用 cenicriviroc。第 12 個月時，接受 cenicriviroc 或安慰劑的患者，達到主要終點的比例相似(22.3% vs 25.5%；odds ratio 0.84；95%信賴區間，0.63-1.10； $p=0.21$)，且分別有 23.0% 和 27.2% 的患者完全緩解脂肪性肝炎，也沒有加重纖維化($p = 0.21$)[26]。

五. Belapectin

GR-MD-02 (belapectin) 是一種半乳糖凝集素 3 抑制劑，在 1 期研究中減少大鼠肝纖維化和門靜脈高壓。2 期試驗將 NASH、肝硬化和門靜脈高壓 162 名患者以雙盲方式隨機分配至每 2 週輸注 2mg/kg belapectin、8 mg/kg belapectin 或安慰劑 52 週。Belapectin 與安慰劑相比，HVPG 或纖維化的減少無關，然而，在無食道靜脈曲張患者的亞組分析中，2 mg/kg belapectin 確實減少了 HVPG 和靜脈曲張的發展[27]。

六. Pirfenidone

Pirfenidone 是目前一種口服抗纖維化藥物，可治療於特發性肺纖維化。其機轉可抑制 NF- κ -B 的活化。Poo JL 等人[28]用於研究肝纖維化患者的治療反應，發現 35%患者使用 pirfenidone 的肝纖維化顯著減少、29.7%患者的 Child-Pugh 評分有進步、分別有 40.6%及 43.3%的患者 ALT 或 AST 下降，而使用藥物的患者 TGF β 1 (pg/mL)的血漿濃度也較低。

七. Obeticholic acid (奧貝膽酸)

Obeticholic acid 是一種 farnesoid X receptor 促進劑，已被證明可以改善 NASH 的組織學。在一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的 3 期試驗中，有 NASH、NAFLD 評分至少為 4，且纖維化階段為 F2-F3 或 F1 成年患者，有至少一樣共病的患者，安慰劑組有 12% 達到了纖維化改善，Obeticholic

acid 10 mg 組有 18% ($p=0.045$)，Obeticholic acid 25mg 組 23% 達到了纖維化改善($p=0.0002$)[29]。

八. Vonafexor

LIVIFY 試驗對於 vonafexor (VONA, 一種二代非膽酸類法尼醇 X 受體 (farnesoid X receptor, FXR) 促進劑, VONA-100mg QD 組和 VONA-200mg QD 組中分別有 50.0% 和 39.3% 的病患有>30% 的相對 LFC 降低, 但安慰劑組中只有 12.5% 的患者呈現相對 LFC 降低。而腎小球濾過率在 VONA 組也有所改善, 但在安慰劑組中沒有[30]。

九. FMT(真菌移植)

腸道微生物群的改變與肥胖和胰島素抗性有關, 目前有多項關於糞便移植影響代謝症候群的研究。先前 Vrieze A 等人[31]研究瘦捐贈者的腸道微生物, 注入患有代謝症候群的男受者體內, 對受者微生物群組成和葡萄糖代謝的影響, 發現受者的胰島素敏感性增加($p < 0.05$), 同時產生丁酸鹽 (butyrate) 的腸道微生物群量也增加。Allegretti JR 等人[32]研究顯示, FMT 膠囊(來自瘦捐贈者)是安全的, 但並不會降低肥胖患者的平均體重指數。

Yu EW 等人[33]針對肥胖成人每週服用 FMT 膠囊至少 12 週, 在研究期間沒有觀察到臨床上顯著的代謝影響 FMT 組的胰島素敏感性沒有統計學上的顯著改善($p = 0.16$)。這項試驗研究樣本量小、納入的參與者相對輕微胰島素阻抗, 需要未來進一步的研究。

降低肝纖維化

一. Lysyl oxidases inhibitor: Simtuzumab

離氨基氧化酶樣蛋白 2 (Lysyl oxidase-like 2) 透過催化膠原蛋白的交叉鏈接 (cross-linkage) 促進纖維形成。Simtuzumab 是一種單株抗體對抗 lysyl oxidase-like 2, 在對 NASH 相關橋接纖維化或代償性肝硬化患者進行的 2b 期試驗中, simtuzumab 無法有效降低肝膠原含量, 或肝靜脈壓力梯度, 故而終止[34]。

二. Resmetiron

在 NASH 消退和肝纖維化改善至少一個階

段方面, 80 毫克劑量和 100 毫克劑量的瑞美隆均 (resmetiron) 優於安慰劑[35]。

三. Angiotensin II receptor antagonist

RAA 透過活化肝星狀細胞(肝臟中主要的纖維化細胞)參與肝纖維化。星狀細胞因肝損傷, 而後可表達過量的基質蛋白和促纖維化細胞因子, 例如轉化生長因子- $\beta 1$ 。蛋氨酸膽鹼(methionine-choline)缺乏的 NASH 大鼠模型中研究了 ARB (olmesartan) 在疾病活動的生化、組織學和抗氧化指標的潛在用途, 發現 ARB 顯著降低 ALT 的增加、肝星狀細胞的活化、氧化壓力、轉化生長因子- $\beta 1$ 的基因表現、膠原蛋白基因的表現和肝纖維化[36]。使用 RAS 阻斷劑治療的 NAFLD 併高血壓患者的晚期肝纖維化程度較輕, RAS 阻斷劑對 NAFLD 有益[37]。

四. 其他較新型實驗中的藥物, 包括 BMS-986263, HSP47 siRNA[38]、ARO-HSD[39]有待未來研究結果。

複合治療

NAFLD 是一種多因素疾病, 不同藥物的聯合治療, 可能比單一療法有更多益處。合併 ACC 抑制劑和 DGA2 抑制劑可降低肝臟脂肪含量, 並減輕血清三酸甘油酯升高的副作用。與安慰劑或單藥相比, Cilofexor (一種 FXR 促進劑) 加上 firsocostat (ACC 抑制劑), 可改善橋接纖維化和肝硬化患者的 NASH 活性。合併使用索馬魯肽(semaglutide)與 firsocostat 和/或 cilofexor, 比單獨使用索馬魯肽, 對肝臟脂肪變性、肝臟生化有更大的改善。

結論

針對 NAFLD/MASLD 的治療, 可從運動及飲食做起, 包括每週至少 1 次的 60 分鐘運動、熱量控制、適當的限制食物選擇; 除此之外, 目前也有些有實證的藥物治療。但目前相關藥物需要未來進一步的研究, 才能有安全且有效的脂肪肝治療。

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. Cholanckeril G, Perumpail RB, Pham EA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Epidemiology, natural history, and diagnostic challenges. *Hepatology* 2016;64:954.
2. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, et al. Prospective study of outcomes in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2021;385:1559-69.
3. Lee KC, Wu PS, Lin HC. Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis. *Clin Mol Hepatol* 2023;29:77-98.
4. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121-9.
5. St George A, Bauman A, Johnston A, et al. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;50:68-76.
6. Hansen CD, Gram-Kampmann EM, Hansen JK, et al. Effect of calorie-unrestricted low-carbohydrate, high-fat diet versus high-carbohydrate, low-fat diet on type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2023;176:10-21.
7. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Ungprasert P. Coffee consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:e8-12.
8. Wei X, Lin B, Huang Y, et al. Effects of time-restricted eating on nonalcoholic fatty liver disease: The TREATY-FLD randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2023;6:e233513.
9. Kord-Varkaneh H, Salehi-Sahlabadi A, Tinsley GM, et al. Effects of time-restricted feeding (16/8) combined with a low-sugar diet on the management of non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Nutrition* 2023;105:111847.
10. Sharifi S, Bagherniya M, Khoram Z, et al. Efficacy of curcumin plus piperine co-supplementation in moderate-to-high hepatic steatosis: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res* 2023;37:2217-29.
11. Jafarirad S, Goodarzi R, Mohammadtaghvaei N, et al. Effectiveness of the pomegranate extract in improving hepatokines and serum biomarkers of non-alcoholic fatty liver disease: A randomized double blind clinical trial. *Diabetes Metab Syndr* 2023;17:102693.
12. Vahedi H, Atefi M, Entezari MH, et al. The effect of sesame oil consumption compared to sunflower oil on lipid profile, blood pressure, and anthropometric indices in women with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized double-blind controlled trial. *Trials* 2022;23:551.
13. Rostamizadeh P, Asl S, Far ZG, et al. Effects of licorice root supplementation on liver enzymes, hepatic steatosis, metabolic and oxidative stress parameters in women with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized double-blind clinical trial. *Phytother Res* 2022;36:3949-56.
14. Nakajima A, Eguchi Y, Yoneda M, et al. Randomised clinical trial: Pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator (SPPARM α), versus placebo in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:1263-77.
15. Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, et al. A randomized, controlled trial of the Pan-PPAR agonist lanifibranor in NASH. *N Engl J Med* 2021;385:1547-58.
16. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with

- nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1176-84.
17. Wei Q, Xu X, Guo L, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on type 2 diabetes mellitus with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:635556.
 18. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679-90.
 19. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021;384:1113-24.
 20. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: A randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8:511-22.
 21. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:705-19.
 22. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-85.
 23. Harrison SA, Wong VW, Okanoue T, et al. Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: Results from randomized phase III STELLAR trials. *J Hepatol* 2020;73:26-39.
 24. Harrison SA, Goodman Z, Jabbar A, et al. A randomized, placebo-controlled trial of emricasan in patients with NASH and F1-F3 fibrosis. *J Hepatol* 2020;72:816-27.
 25. Garcia-Tsao G, Bosch J, Kayali Z, et al. Randomized placebo-controlled trial of emricasan for non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis with severe portal hypertension. *J Hepatol* 2020;72:885-95.
 26. Anstee QM, Neuschwander-Tetri BA, Wai-Sun Wong V, et al. Cenicriviroc lacked efficacy to treat liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: AURORA phase III randomized study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024;22:124-34.e1.
 27. Chalasani N, Abdelmalek MF, Garcia-Tsao G, et al. Effects of belapectin, an inhibitor of galectin-3, in patients with nonalcoholic steatohepatitis with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 2020;158:1334-45.e5.
 28. Poo JL, Torre A, Aguilar-Ramírez JR, et al. Benefits of prolonged-release pifrenidone plus standard of care treatment in patients with advanced liver fibrosis: PROMETEO study. *Hepatol Int* 2020;14:817-27.
 29. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: Interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;394:2184-96.
 30. Ratziu V, Harrison SA, Loustaud-Ratti V, et al. Hepatic and renal improvements with FXR agonist vonafexor in individuals with suspected fibrotic NASH. *J Hepatol* 2023;78:479-92.
 31. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913-6.e7.
 32. Allegretti JR, Kassam Z, Mullish BH, et al. Effects of fecal microbiota transplantation with oral capsules in obese patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:855-63.e2.
 33. Yu EW, Gao L, Stastka P, et al. Fecal microbiota transplantation for the improvement of

- metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. *PLoS Med* 2020;17:e1003051.
34. Harrison SA, Abdelmalek MF, Caldwell S, et al. Simtuzumab is ineffective for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis caused by nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2018;155:1140-53.
 35. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. *N Engl J Med* 2024;390:497-509.
 36. Hirose A, Ono M, Saibara T, et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits fibrosis in rat nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007;45:1375-81.
 37. Goh GB, Pagadala MR, Dasarathy J, et al. Renin-angiotensin system and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2015;35:979-85.
 38. Lawitz EJ, Shevell DE, Tiruchurai GS, et al. BMS-986263 in patients with advanced hepatic fibrosis: 36-week results from a randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Hepatology* 2022;75:912-23.
 39. Mak LY, Gane E, Schwabe C, et al. A phase I/II study of ARO-HSD, an RNA interference therapeutic, for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2023;78:684-92.

Exercise, Diet and Medication for the Treatment of MAFLD

Yu-Ling Pan^{1,2}, Kuei-Chuan Lee^{1,3}

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) or metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is a prevalent liver disease, comprises a spectrum of hepatic pathologies, ranging from simple steatosis to non-alcoholic steatohepatitis (NASH). It leads to fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma development. The incidence rate of NAFLD in Asia is approximately 27.3%. Relevant causes of death include cardiovascular disease (25-43%), non-hepatic malignancy (19-28%), and liver-related diseases (9-15%). Low awareness of the disease, lack of accurate and immediate diagnostic methods and biomarkers, and different cultural backgrounds make diagnosis and treatment more difficult. Understanding the pathogenesis of NASH and liver fibrosis is very important for the development of diagnosis and treatment. Studies have shown that patients who achieve a 7% weight loss goal can experience significant histological improvement in NASH. Treatment for NAFLD/MASLD can start with exercise and diet, including minimum of 60 minutes of exercise in a week, calorie control, and appropriate restriction of food. In addition, there are some evidence-based medicines for treatment, such as hypolipidemic agents, antidiabetic agents, vitamin E, angiotensin II receptor blockers, resmetiron etc. Furthermore, other drugs in ongoing trials require further study to safely treat the liver disease.

Key Words: non-alcoholic fatty liver disease, treatment, emerging drugs

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:468-76) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0010

¹School of Medicine, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei; ²Department of Internal Medicine, En Chu Kong Hospital, New Taipei city; ³Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan

Address correspondence to: Kuei-Chuan Lee, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Taipei Veterans General Hospital, No.201, Sec. 2, Shipai Rd., Beitou District, Taipei, Taiwan.

E-mail: klee2@vghtpe.gov.tw

運用實證降低創傷加護病房譫妄發生率

張沛琳¹ 許齡方¹ 陳怡璇¹ 陳品妤¹ 張珈瑜¹ 謝佩穎¹ 楊季儒² 嚴筱晴³ 林淑珍⁴
吳昭玲⁴ 蕭偉伶^{1,5}

摘要：術後及創傷後譫妄的發生率高達 74-75%，其譫妄病程短且症狀波動，若未經確診或被誤診，可能會引起其他醫療問題。現有評估工具 CAM-ICU 與 ICDSC 難以及時診斷及預防。本創傷加護病房單位自 2018 年起，使用 ICDSC 量表評估，然而，在 2018 至 2021 年間，譫妄發生率仍維持在 57-69%，這激發團隊成員積極尋找如何及早監測、及早預防譫妄照護的方法。藉由實證醫學(evidence based medicine, EBM)的 5 大步驟：提出聚焦問題、搜尋科學證據、嚴格評讀、將加護病房譫妄預測模型(PRE-DELIRIC)，及譫妄組合式照護措施，進行知識轉譯，我們提出了「Sweet SMART home」的多元組合式譫妄照護，應用於病人身上，並對過程進行成效評值。PRE-DELIRIC 的早期預警，改變了以往的譫妄評估與診斷，於此基礎上，我們針對不同風險值的病人，導入相對應的「Sweet SMART home」多元組合式譫妄照護，進一步有效地降低了譫妄的發生率。這一系列措施成功地將譫妄發生率，由 57.8%降至 21.5%。

關鍵詞：實證轉譯，重症照護，譫妄

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:477-89) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0011

前言

譫妄是一種急性腦部功能衰竭，其主要症狀包括突發混亂、注意力分散且異常的意識狀態。研究指出，術後及創傷後譫妄發生率高達 74-75%，重症加護單位病患之發生率更可高達 89%。此現象不僅造成病家及醫療人員困擾，還會增加院內跌倒、病患自拔管路等風險，嚴重者更可能則延長住院天數及增加死亡率[1,2]。

依臨床表現，譫妄大致可分為活動過度型(hyperactive subtype)、低活動型(hyperactive subtype)及混合型(mixed subtype)。由於其症狀表現起伏不定，容易被忽略，且導因常為多重因素，因此即便譫妄發生率高，卻約有 6 到 8 成的病患未獲正確診斷，成為一種困難確認，且易被誤診之急性症候群[3]。

雖然中文版的譫妄診斷工具，如混亂評估量表－加護病房版(confusion assessment method for the intensive care unit, CAM-ICU)、加護病房譫妄檢查表(intensive care delirium screening checklist,

CDSC)等皆具有良好信效度，但此類工具主要以譫妄發作時的臨床症狀作為評估標準，故當評估分數達譫妄診斷時，病人大多已經產生意識混亂[4]，這使得譫妄難以被早期監測[3]。中華民國重症醫學會推行之台灣成人加護病房疼痛、躁動和譫妄臨床診療組合式指引(Taiwan pain, agitation, delirium care bundle, Taiwan PAD)強調譫妄預防勝於譫妄治療[5]，因此，如何及早監測、及早預防，成為重症譫妄照護的一大課題。

本單位為某醫學中心創傷外科加護病房，總床數為 9 床，主要負責收治創傷嚴重程度分數(injury severity score, ISS)≥16 分之嚴重創傷病患及接受重大手術後之病患。自 2018 年起，本單位使用 ICDSC 量表每班評估病患的譫妄風險。該量表總分為 8 分，若分數大於 4 分，則依據量表結果實施 PADIS 譫妄介入措施，包含治療疼痛、提高定向感、依醫囑給藥、及早拔除氣管內管以及早期復健等。

然而，在 2018 至 2021 年期間，本病房病患譫妄發生率為 57-69%，顯示當時的譫妄相關照護仍

¹臺大醫院護理部，²臺大醫院藥劑部，³臺大醫院復健部，⁴臺大醫院綜合診療部，⁵臺灣大學醫學院護理系

受文日期：2023 年 11 月 27 日 接受日期：2024 年 2 月 2 日

通訊作者聯絡處：蕭偉伶，臺灣大學醫學院護理系，台北市中正區中山南路 7 號。E-mail: hsiao0603@ntuh.gov.tw

有改進空間。為了解現行譫妄診斷工具與介入措施使用之臨床困境，我們於 2021 年 10 月 1 日至 5 日實際訪談本單位年資大於 3 年的 20 位護理師、1 位 ICU 護理長及 2 位重症醫師。訪談採座談會方式，並使用開放式問題進行調查。經由團隊成員的統整與歸納分析後，發現 ICDSC 量表分數達標 4 分時病人已經發生譫妄的主要原因包括：「缺乏譫妄預測工具」、「單一且及常規之譫妄照護措施成效不彰」、「譫妄措施流於形式」、「個別評估結果無法與介入措施連結」病人的措施雷同沒個別性。這些因素共同促成了譫妄發生率居高不下。

因此，本團隊成員冀望藉由實證醫學 5 大步驟，找尋出可及早監測譫妄之工具，及提供更有效之譫妄預防措施，以降低本創傷加護病房單位的譫妄發生率，提升醫療照護品質。

文獻查證

一. 重症譫妄預測模型(PRE-DELIRIC)與譫妄組合式照護措施

譫妄在臨床上難以被診斷及覺察。van den Boogaard 等人於 2012 年所發展的重症譫妄預測模型(PRE-DELIRIC)[6] 提供了一個有效的工具。該模型運用了 10 項譫妄相關危險因子，包含年齡、急性生理和慢性健康評分第 2 版(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation version 2, APACHE II)分數、尿素氮、嗎啡類藥物使用量、鎮靜藥物使用、代謝性酸中毒、鎮靜程度評估表(Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS)分數、非計畫再轉入、入院科別及感染。

此模型於病患轉入加護病房 24 小時內進行評估，以預測其譫妄之發生率，並將結果分為低風險(0-20%)、中等風險(21-40%)、高風險(41-60%)、極高風險(61-100%)[6]。相較於其他須臨床人員實地觀察之評估工具，PRE-DELIRIC 的優點在於較為客觀，且可直接利用加護病房中的醫療資訊系統(Healthcare Information System)匯入所需之參數，快速計算出譫妄風險等級。這使得 PRE-DELIRIC 的發展，不僅能協助臨床醫護人員預測病人發生譫妄的風險，更能及早提供介入措施，以避免譫妄發生[7]。

在譫妄組合式照護措施方面，我們採用了包含多項藥物及非藥物處置的綜合措施(multicomponent bundles)。相較單一措施，ABCDE 組合式照護被證實更為有效，可預防或降低譫妄之發生[8,9]。此綜合措施包括以下 6 個主要方面：

- (一) 疼痛評估與管理(assess, prevent, and manage pain)：每日使用疼痛量表進行評估，並依結果適當給予藥物，或非藥物之緩解疼痛處置。
- (二) 每日啟動自發覺醒及呼吸訓練(both spontaneous awakening and spontaneous breathing trials)：制定鎮靜目標(RASS score)，調整藥物使用，使病患能即早停藥、儘早清醒，進行自發性呼吸訓練。
- (三) 選擇適當的鎮靜及止痛藥物(choice of analgesia and sedation)：避免使用會增加譫妄風險的 benzodiazepines 類藥物。
- (四) 譫妄的常規評估、預防及處置(delirium: assess, prevent, and manage)：例行性使用 CAM-ICU 及 ICDSC 等評估工具評估譫妄情形，並依結果進行早期治療處置。
- (五) 早期活動及運動(early mobility and Exercise)：制定個別化復健運動計畫，如被動運動、主動運動及轉為下床活動等。
- (六) 家庭參與和賦權(family engagement and empowerment)：鼓勵及衛教家屬，陪同病人一同參與復健照護[9-11]。

實證文獻顯示，非藥物性譫妄處置，如提供病人熟悉物品、居家式照護、儘早移除不必要的導管，如氣管內管或尿管、簡化照護流程、提供眼鏡或助聽器、夜間提供眼罩或耳塞，以及在必要時給予藥物 quetiapine 及 dexmedetomidine，皆可有效降低重症高風險病人發生譫妄的機率[11,12]。

二. 實證醫學轉譯五大步驟

實證醫學照護是提昇醫療照護品質的核心能力之一。基於研究證據的實證實務包含 5 個步驟：提出聚焦問題(ask)、搜尋科學證據(acquire)、嚴格評讀(appraise)、從實證到應用(apply) 以及成效評值(audit)[13]。首先，

- (一) 提出聚焦問題：包括病人或問題(patient or problem, P)、介入或指標(intervention or

- indicator, I)–如某種治療或檢查等、比較 (comparator, C)介入方法間的特質及差異,以及結果(outcome, O)–想達成的目標[13,14]。
- (二) 依所列出的 PICO 結構內容搜尋對應的最佳科學證據,以回答問題:文獻證據的品質由高到低依序為系統性文獻回顧/統合分析(systematic review/meta-analysis)、隨機對照試驗(randomized controlled trial, RCT)、世代研究(Cohort study)及病歷個案研究(case series or study);所常使用的資料庫包含 Cochrane Library、CRD、Medline、PubMed、EMBASE、SDOS、ProQuest、Science Direct 等[15,16]。
- 為了在龐大的資料庫中找到必要文獻,需運用正確的關鍵字(keyword),以字串 (free-text terms)或 MeSH terms (medical subject headings) 方式搜尋,並使用臨床醫學領域中最常見的系統化文獻回顧 PRISMA(preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses) 的流程圖(flowchart)及檢核清單(checklist),來進行文獻入確認、篩選、合格與納入 4 階段 [16,17]。
- (三) 嚴格評讀證據:評估各種醫學報告的效度/信度 (validity/reliability)、重要性 (importance/impact)及臨床適用性(practice/applicability),以擬定建議強度 (strength of recommendation)。常見的評讀工具(critical appraisal tool, CAT)如 CASP、Oxford CEBM、Cochrane Risk of Bias tool。目前多採用之證據品質評比系統為 GRADE (grading of recommendations, assessment, development and evaluations),包含研究設計、風險偏誤、間歇性、不一致、精確性、出版偏誤、研究結果等評比項目[16,18]。
- (四) 從實證到應用:為將實證資料結果運用於臨床,必須克服知識與行動差異之 7 層滲漏(leakage)過程,分別為注意到(aware)、接受(accepted)、可行(applicable)、有能力做(able)、開始做(acted on)、認同(agreed)與養成習慣(adhered to),以縮小研究知識至臨床實踐間的鴻溝[19]。
- (五) 成效評值:此著眼於評估前述步驟的執行效果與效率,特別強調成效的影響力與重要性。

在各種臨床介入措施及照護模式改變後,對病人照護品質提昇之實質影響,被列為成效評估的重點。當評估結果不一致或與文獻結果不同時,進一步的討論和解釋成為不可或缺的一部分,若有效果,則應考量全面推廣之可行性[14,16]。

實證醫學轉譯過程

依據實證醫學 5 大步驟,我們的跨領域團隊,包括 5 位護理師、1 位護理長、1 位呼吸治療師及 1 位藥師,在 2021 年 11 月 1 日至 12 月 31 日提出聚焦問題,並著手搜尋科學證據。緊接著,於 2022 年 1 月 1 日至 1 月 31 日期間進行嚴格評讀,確認文獻證據品質是否值得採用。在 2 月 1 日至 5 月 30 日期間,我們將前述文獻整理之結果應用於臨床實務,並修改了單位的譫妄常規臨床照護活動及發展相關指引,最後於 6 月 1 日至 6 月 30 日進行效果確認。各步驟詳述如下:

一. 提出聚焦問題(ask)

團隊成員針對創傷加護病房譫妄發生率高的這個臨床重要議題,以照顧病人為出發點,強調結果指標之具體與可測量性,並考量產生效果所需的時間,提出以下兩項問題: PICO1:重症譫妄預測模型(PRE-DELIRIC)相較於 ICDSC 及 CAM-ICU 是否可準確預測加護病房病人譫妄發生?關鍵字包括 P:加護病房、重症;I:譫妄預測模型;C:譫妄評估工具;O:準確度;PICO2:譫妄組合式照護措施是否可降低加護病房病人之譫妄發生率?關鍵字包括 P:加護病房、重症;I:譫妄介入措施;C:無;O:譫妄。

二. 搜尋科學證據(acquire)

團隊先於 UpToDate 實證醫學資料庫及 Cochrane Library 進行查找,以了解相關背景資料。為使文獻搜尋更加詳盡,我們運用了上述 PICO 關鍵字、對應之 Mesh terms 及同義字,使用布林邏輯,同時並進階設定研究類行為診斷型研究,研究設計為 Systematic review and meta-Analysis > Cohort study > Case-control study,分別在 PubMed、Web of Science、Medline、CINAHL 及 EMBASE,

以及特別考量到譫妄屬精神健康問題，因此加入 PsycINFO 資料庫等共 6 大資料庫，進行地毯式搜索。初步搜尋結果共有 55 篇，運用 PRISMA 2020 流程圖進行篩選，在刪除重複、主題不相關及會議海報等文獻後剩餘 25 篇，再加入直接使用搜尋引擎查找或取用參考文獻中之相關文獻，總共 12 篇，最終排除非英文、研究樣本太小等文獻後，確定有價值的文獻共有 22 篇。PICO2 的文獻搜尋同樣應用了上述步驟，初步結果共有 835 篇，經由 PRISMA 2020 流程圖篩選後剩餘 71 篇，再加入直接用搜尋引擎查找或取用參考文獻中之相關文獻，共 5 篇，最終排除研究群體與本單位性質不同、超過 10 年以上之文獻，確定有價值的文獻共 15 篇。PRISMA 流程詳見圖一及圖二。

三. 嚴格評讀(appraise)

在文獻評讀之效度/信度方面，團隊成員採用了 CASP 系統性文獻回顧檢核表(critical appraisal skills programme systematic review checklist)。由 2 位接受實證訓練之團隊成員進行文獻評讀，依照高證據等級之系統性文獻回顧、統合分析、出版年份與文章納入篇數，於 PICO1 搜尋結果的 18 篇中挑選出 2 篇文獻，分別是 Ho 等人[20]及 Chen 等人[21]的研究；於 PICO2 搜尋結果的 18 篇中挑選了 1 篇，即 Ukwuoma Ekeozor 等人 的研究[22]，進行評讀。

在 PICO1 評核項目中，Chen 等人之文獻，因未提及是否納入灰色地帶文獻、無漏斗圖及離群值偵測，成員評讀結果皆為否；而 Ho 等人的研究結果僅在是否可應用到當地的族群這一項被評為不明確。在 PICO2 文獻評核項目中，依據 10 項檢核項目進行查檢，僅所有重要且相關的研究都被納入，評讀結果為否，因缺少搜尋未發表的研究文獻。

由於 PICO1 文獻中 Ho 等人的評讀分數較佳，因此選擇此篇進行診斷性工具之 GRADE 證據等級評比。PICO1 及 PICO2 之 GRADE 證據等級評比結果呈現於表一及表二。

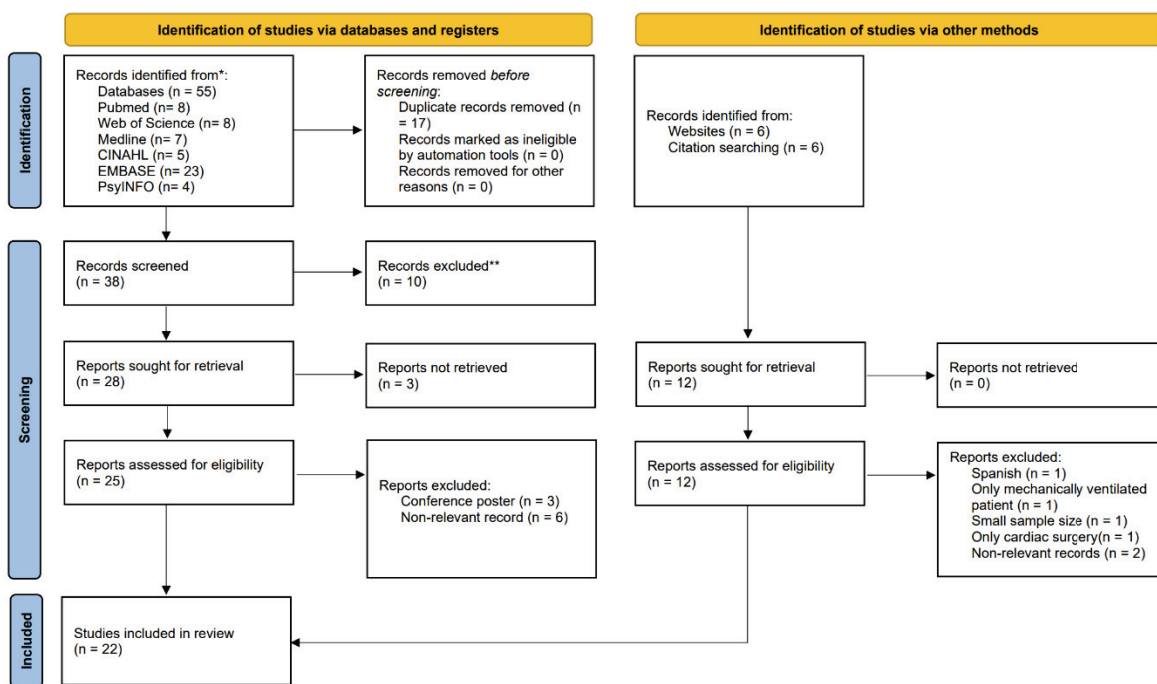
PICO1 及 PICO2 於 GRADE 證據品質皆為中等，建議等級皆為強烈推薦。PICO1 的評讀結果顯示，PRE-DELIRIC 是一個良好的譫妄預測工具，能及早篩檢及早預防譫妄之發生，PRE-DELIRIC

預測模型並可以由臨床資訊系統自動計算，不需人工填寫，也不須額外收集資料，不浪費醫療資源。PICO1 的評讀結果顯示，非藥物譫妄組合式照護措施可顯著降低譫妄發生率。這種照護方式提供了多元的介入措施，可供跨團隊醫事人員選擇，能有效減少譫妄發生率，同時減少了對醫療資源的耗費。

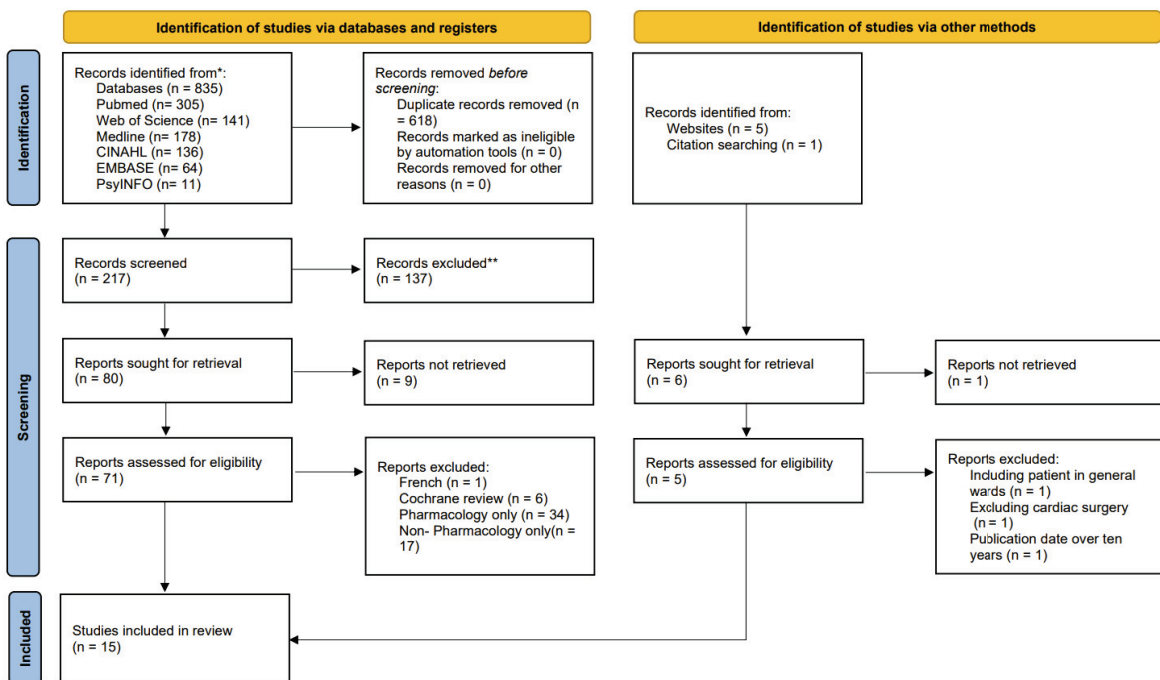
四. 從實證到應用(apply)

依據文獻評讀結果，本團隊擬定了可行的方案，包含導入自動化譫妄風險預測模型 PRE-DELIRIC，以及形成符合病人特性及單位常規之譫妄組合式照護措施。為將知識轉譯為臨床行動，決策流程小組 5 位成員以可行性、重要性及效益性 3 項指標，進行改善策略之評分，以決定各項措施的臨床適用性。每項 1-3 分，以 3 分最高、2 分次之、1 分最低。選取標準為評分中間值、指標數目及小組成員數共 3 項相乘所得分數在 30 分(含)以上。結果以決策矩陣圖呈現於表三。小組成員整合選定八項解決策略，PRE-DELIRIC 及「Sweet SMART home」多元組合式譫妄照護流程圖，詳見圖三，於 2022 年 2 月 1 日至 5 月 30 日應用於臨床。

首先，策略(一)：建置 PRE-DELIRIC 預測模型於加護病房臨床資訊系統(ICCA)。由資訊工程師、醫師及藥師共同設計，於病患入住 24 小時內自動導入計算於 ICCA，詳見圖四；策略(二)：將 PRE-DELIRIC 預測風險分數>30%者呈現於資訊系統病患名單首頁，詳見圖四，以使跨領域團隊成員可依據病況主動介入；策略(三)：整合文獻，發展符合單位「Sweet SMART home」多元組合式譫妄照護，呈現於表四；策略(四)：依措施內容進行跨團隊資源整合，包含醫師、藥師、物理治療師、呼吸治療師，並將執行結果紀錄於各職類醫事人員所使用之評估表單中；策略(五)：設定 PRE-DELIRIC 預測模型每日評估，以便及時調整介入措施；策略(六)：由主責護理師依據病患需求提供譫妄預防措施，包括因應疫情提供視訊會客，並將視訊會客結構化，依序為打招呼、資訊交流、今日目標及協助進行小活動如舉手或比愛心等；策略(七)：於病患轉出時，以開放式問卷的方式，瞭解其對於譫妄多元組合式照護措施之滿意度；策略(八)：由小組成員舉辦多場教育訓練，包含 PRE-



圖一：PICO1 PRISMA 流程圖



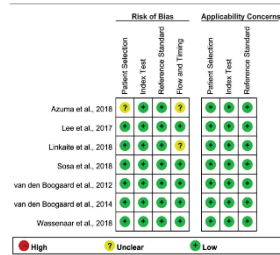
圖二：PICO2 PRISMA 流程圖

表一：PICO1 文獻的 GRADE 證據等級評比[20]

GRADE 證據品質 (quality of evidence)

研究設計
風險偏誤

前瞻性
及
回溯性研究之
統合分析

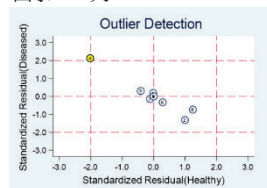


本篇使用 QUADAS 第二版(Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies version 2)評估納入之研究之風險偏誤，結果顯示大多為低風險。

間接性

病患群體、間接比較、
診斷測試與比較測試
不一致

因本文所納入之研究外科病患僅佔 55.4%；比較之診斷工具包含 3 種，此項目扣一分。



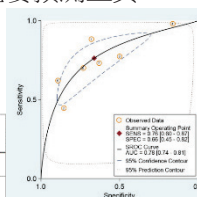
本文所納入之研究離群值偵測僅 1 篇，故不一致性低。

不精確

本文 SROC 曲線下面積為 0.78 (95% CI 0.74-0.81)，顯示 PRE-DELIRIC 為精確度高之工具。

出版偏誤
研究結果

本文納入之研究其漏斗圖對稱，故無出版偏誤。結果顯示 PRE-DELIRIC 為良好的謔妄預測工具。



	Pooled Sensitivity	Pooled Specificity	DOR	SROC AUC
value	0.76	0.66	6	0.78
95% CI	0.60 - 0.78	0.45 - 0.82	4 - 10	0.74 - 0.81

證據品質

⊗⊗⊗⊗ 中等

GRADE 結果

證據品質 ⊗⊗⊗⊗	研究結果 SROC AUC: 0.78	好處壞處 及早篩檢 及早預防	符合偏好 資訊系統計算不 需人工填寫	費用資源 不須額外收集資料浪 費醫療資源
建議等級：強 (推薦)				

DELIRIC 及多元組合式照護措施內容。

五. 成效評估(audit)

為了解各種謔妄臨床介入活動及照護措施改變，對單位謔妄發生率及病人照護質提昇之影響程度，團隊成員 2022 年 6 月 1 日至 6 月 30 日進行成

效確認。結果如下：

(一) ICDSC 謔妄診斷工具計算謔妄發生率

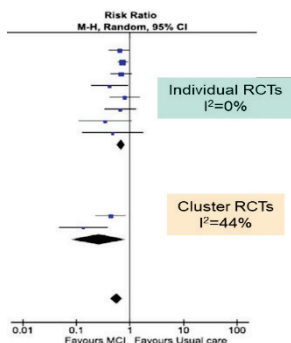
以單位原使用之 ICDSC 謔妄診斷工具計算介入措施前之 2022 年 1 月，措施後 2022 年 6 月的謔妄發生率，發現由原本的 57.8%下降至及 21.5%。這顯示，實證導入精準的 PRE-DELIRIC 預測模型，並

表二：PICO2 文獻的 GRADE 證據等級評比 [22]

GRADE 證據品質(Quality of Evidence)

研究設計 隨機控制試驗之系統性文獻回顧與統合分析研究，證據等級高。
 風險偏誤 本篇使用考科藍隨機控制試驗風險偏誤工具（Cochrane Risk of Bias tool for randomised controlled trials, RoB 2）評估納入之研究之風險偏誤，結果顯示為 4 篇低風險、2 篇潛在風險、4 篇高風險。其風險偏誤尚佳。

不一致



本文所納入之單一隨機控制試驗共 8 篇，其 I² 值為 0%；叢集隨機控制試驗共 2 篇，I² 值為 44%，不一致性低。

間接性 本文研究目的與問題二之 PICO 相符。

不精確 本文所納入之非藥物多元組合式照護之隨機控制試驗 pooled RR 值為 0.57（95% CI 0.44-0.73）。

出版偏誤 因本文未提及其出版偏誤，故因此扣一分。

研究結果 結果顯示非藥物多元組合式照護可顯著降低謔妄發生率。

Study or Subgroup	MCI		Usual care		Weight	Risk Ratio		Year	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	Year		
1.1.1 Individual RCTs									
Marcantonio 2001	20	62	32	64	14.8%	0.65	[0.42, 1.00]	2001	
Lundstrom 2007	56	102	73	97	22.6%	0.73	[0.59, 0.90]	2007	
Abizanda 2011	27	186	39	184	14.5%	0.68	[0.44, 1.07]	2011	
Marinez 2012	8	144	19	143	7.3%	0.42	[0.19, 0.92]	2012	
Jefferis 2013	15	305	21	343	9.7%	0.80	[0.42, 1.53]	2013	
Hempenius 2013	12	127	19	133	9.0%	0.66	[0.33, 1.31]	2013	
Avendano-Cespedes 2016	3	21	12	29	4.1%	0.35	[0.11, 1.07]	2016	
Rice 2017	3	59	7	66	3.2%	0.48	[0.13, 1.77]	2017	
Subtotal (95% CI)	1006	1059	85.2%			0.68	[0.58, 0.80]		
Total events: 144 / 222									
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 4.06, df = 7 (P = 0.77); I ² = 0%									
Test for overall effect: Z = 4.75 (P < 0.00001)									
1.1.2 Cluster RCTs									
Chen 2017	13	197	27	180	10.0%	0.44	[0.23, 0.83]	2017	
Wang 2019	4	152	25	129	4.9%	0.14	[0.05, 0.38]	2019	
Subtotal (95% CI)	349	309	14.8%			0.26	[0.08, 0.84]		
Total events: 17 / 52									
Heterogeneity: Tau ² = 0.52; Chi ² = 3.76, df = 1 (P = 0.05); I ² = 73%									
Test for overall effect: Z = 2.26 (P = 0.02)									
Total (95% CI)									
Total events: 161 / 274									
Heterogeneity: Tau ² = 0.06; Chi ² = 16.16, df = 9 (P = 0.06); I ² = 44%									
Test for overall effect: Z = 4.37 (P < 0.0001)									
Test for subgroup differences: Chi ² = 2.56, df = 1 (P = 0.11), I ² = 61.0%									

證據品質 ⊗⊗⊗⊗ 中等

GRADE 結果

證據品質	好處壞處	符合偏好	費用資源
⊗⊗⊗⊗ 中等	個別化、量身打造， 多管齊下	提供多種介入措施資訊， 可依臨床狀況做選擇	跨團隊多元介入措施有效減少謔妄發生率，可減少謔妄產生之醫療資源耗費

建議等級：強（推薦）

表三：降低創傷加護病房譫妄發生率之決策矩陣表

要因與決策	決策評價				
	可行性	重要性	效益性	總分	選定
要因一、缺乏譫妄預測工具					
1. 建置 PRE-DELIRIC 於加護單位使用之重症監護及麻醉之智慧醫療資訊系統	10	15	15	40	✓
2. 製作 PRE-DELIRIC 表格置於病歷首頁，由主責護理師每班評估	12	5	5	17	
要因二、單一且及常規之譫妄照護措施成效不彰					
1. 整合文獻中有效之譫妄照護措施，發展符合本單位需求之多元組合式照護措施。	12	15	15	44	✓
2. 直接導入現有指引之組合式照護措施，如 ABCDEF 組合式照護。	13	5	9	27	
3. 加強查核單位護理師提供現有照護措施之正確性	15	5	5	25	
4. 以開放式問卷的方式，於病患轉出時，瞭解其對於譫妄多元組合式照護措施之滿意度	13	13	12	38	✓
5. 由實證跨團隊小組成員於 3 班擔任種子教師，實際觀察運作情形並適時提供諮詢與協助	8	10	10	28	
6. 舉辦多場教育訓練，內容包含 PRE-DELIRIC 之使用方式、多元組合式照護措施內容	10	12	10	32	✓
要因三、評估結果無法與介入措施個別化連結					
1. 依 PRE-DELIRIC 預測之結果分數階段，設置相對應之介入活動。	12	14	14	40	✓
2. 由主責護理師依據病患需求，提供譫妄預防措施。	12	8	12	32	✓
要因四、譫妄措施缺乏跨團隊整合照護					
1. 依措施內容進行跨團隊資源整合（包含醫師、藥師、物理治療師、呼吸治療師）	12	14	14	40	✓
2. 譫妄預測風險分數呈現於資訊系統病患名單，使跨領域團隊成員可依據病況主動介入。	11	15	14	40	✓
3. 由護理師主動通知跨領域團隊各職類進行跨團隊照護。	7	11	11	29	

針對不同風險病人提供「Sweet SMART home」之多元組合式譫妄照護，可有效降低重症病患之譫妄發生率。此介入措施的效果持續，這可由 2022 年 8 月至 2023 年 8 月的資料中觀察到；即使此活動結束，本加護病房的譫妄發生率仍維持在平均 23.4%。

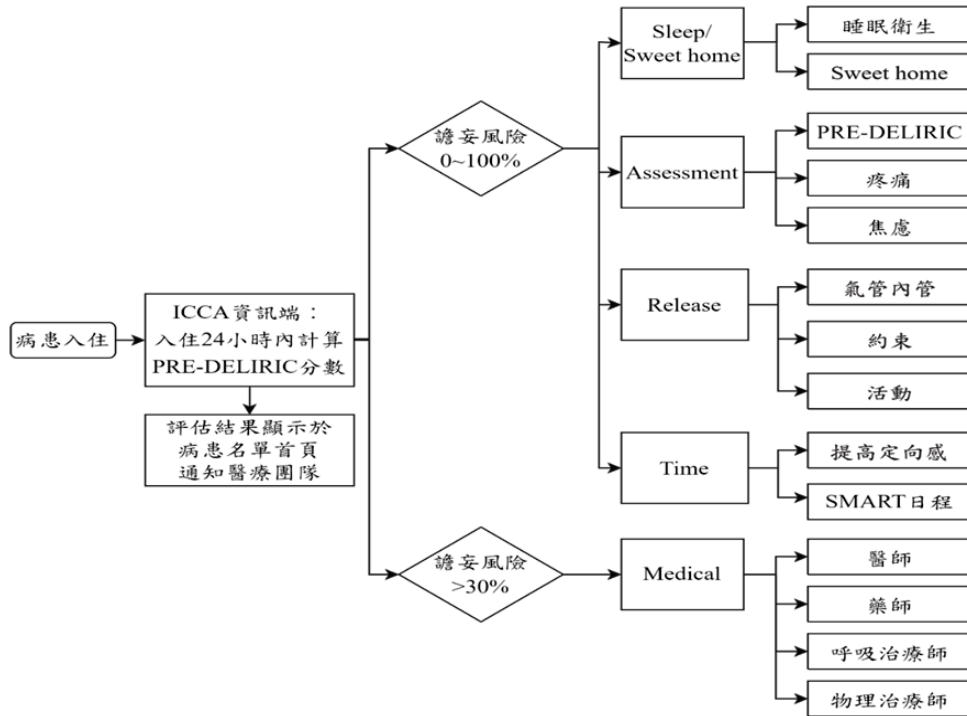
(二) 加護病房譫妄風險(PRE-DELIRIC)完整率

我們使用 PRE-DELIRIC 完整性查核表查核了 27 位護理師，顯示 PRE-DELIRIC 評估的完成率為 100%，而由於 PRE-DELIRIC 中所採用的資料係皆由資訊系統自動導入，使得譫妄預測分數計算的完

整率亦達 100%。活動結束後，此 PRE-DELIRIC 之評估被列為單位品管項目。我們持續每月查核 10 位入住病人，結果皆顯示完整率為 100%。

(三) 「Sweet SMART home」多元組合式譫妄照護執行率

我們使用「Sweet SMART home」多元組合式譫妄照護查檢表查核了 50 位病人，此措施的執行率為 100%。活動結束後，我們將此列為單位品管項目，持續每月查核 3 位病人，結果顯示執行率平均為 99.76%，相關措施遵從度高。此外，我們將此「Sweet SMART home」之內容，納入單位新人學



圖三：PRE-DELIRIC 及「sweet SMART home」多元組合式譫妄照護流程

ICDSC	2 (無譫妄)	33.41%
譫妄風險		33.41%
年齡	74	
APACHE II 分數	23	
尿素濃度 (mmol/L)	8	
嗎啡使用劑量 (mg/day)	0	
鎮靜藥物使用	否	
代謝性酸中毒	否	
昏迷情形	無昏迷	
緊急入院	否	
入院科別	外科	
感染	是	
風險值 (%)		33.41%

圖四：PRE-DELIRIC 預測模型導入，將風險值>30%者呈現於病患首頁

習計畫中及品管指標中，教導新進人員譫妄及其介入措施之相關學理知識與運用，讓新進人員能快速上手，使本活動之內容得以延續。

(四) 附加效益

在 2022 年 6 月 1 日至 6 月 10 日期間，我們使用結構式問卷調查了 32 位跨團隊成員對於 PRE-DELIRIC 譫妄預測模型及「Sweet SMART home」多元組合式譫妄照護的滿意度，結果顯示整體滿意

表四：「sweet SMART home」多元組合式譫妄照護措施內容

措施	項目	內容
sleep sweet home	睡眠衛生	1. 舒適睡眠：調整燈光使用及播放舒眠音樂。 2. 睡眠不中斷：夜間予安眠藥物使用後，避免大量點滴、肛門塞劑、灌食及擦澡等治療影響睡眠。
	sweet home	1. 新病人住時提醒家屬可帶病人熟悉的枕頭、棉被、衣物、毛巾、常聽的音樂、家人的錄音及照片。重聽者攜帶助聽器，近視者配戴眼鏡。 2. 因應疫情探病限制，提供家屬視訊會客，發展出結構化視訊會客流程如下：打招呼、資訊交流、今日目標、共同復健(復健任我行)。於疫情趨緩後，改由家屬帶動活動，持續沿用。
assessment	PRE-DELIRIC	每日評估 PRE-DELIRIC，了解譫妄預防成效。
	焦慮	每班評估焦慮程度，適時協助緩解焦慮。
	疼痛	每班評估疼痛程度，依醫囑給予止痛藥物。
release	氣管內管	1. 口腔照護流程改變：原有流程加入止痛(止痛噴霧)、止渴(冷飲用水噴霧、護唇膏)，以緩解氣管內管造成之口腔及喉嚨不適感。 2. 盡早拔除氣管內管、一律使用人工皮氣管內管固定器減輕臉部皮膚不適。
	約束	1. 評估病人，視情況解除約束。 2. 為緩解傳統約束手套造成之悶熱不適，製作並依病況使用新型約束手套—伊莉莎白手圈。
	活動	1. 發展創傷加護病房病人適用之復健活動(復健任我行-六宮格)。
time	提高定向感	1. 於護理工作車電腦設置早、中、晚之定時報時。 2. 於病室大電視投射具年、月、日、星期與 24 小時制時間時鐘程式，使病患隨時參考。
	SMART 日程	為增加措施執行率及便利性，使護理師遵從性高，整合上述措施融入以人性出發之 SMART 日程表。
medical (PRE-DELIRIC>30% 介入)	醫師	1. 給予病人整體性評估並治療疾病。 2. 建議減少開立可能導致譫妄之藥物，協助患者維持規律的睡-醒週期。 3. 避免延長機械通氣：盡早拔除氣管內管。
	藥師	1. 建議醫師篩除或替換易造成譫妄的藥物，如 benzodiazepines、opioids (mSseperidine)。 2. 提供緩解譫妄症狀藥物：dexmedetomidine。 3. 建議給予安眠藥物：seroquel，符合睡眠周期。
	呼吸治療師	每日評估 SBTs、SATs 及評估病患儘早拔管。
	物理治療師	針對高風險譫妄患者執行早期復健活動。

度 97.2%，尤其是針對 PRE-DELIRIC 譫妄預測的導入，滿意度最高，達 98.7%，這是因為此預警值為各職類醫事人員，提供了重要的參考與提醒，使他們能來依據自身專業為病人提供相應的處置。在病人家屬對於「sweet SMAR Thome」多元組合式譫妄評估與照護的滿意度方面，調查結果顯為

97.1%。滿意度高的項目依序為視訊會客、復健活動、定時報時及舒眠音樂。在成本及時間效益方面，活動之道具準備與製作，包含冷飲用水噴霧、復健活動道具及伊莉莎白手圈等，共花費 7,689 元，而 ICCA 資訊系統中 PRE-DELIRIC 模型的建置則由醫院資訊室協助。

此外，相較於原先使用 ICDCS 量表的評估時間，平均約 5 分 20 秒，PRE-DELIRIC 預測模式僅需 5 至 10 秒鐘，不僅節省了時間，也因為去除了人為評估不一致的因素，使評估更加精準，同時也減少了護理師在 COVID-19 疫情期間進行評估時之接觸風險。在臨床上，可能由於措施的實施，顯著降低了譫妄的發生率，本病房病患的平均住院天數，也從 2022 年 1 月的 3.5 日，下降至 2022 年 6 月的 2.8 日。

結論與討論

重症譫妄是近年來加護病房照護上的一大議題。本活動藉由實證醫學轉譯的 5 大步驟，將重症譫妄預測模型(PRE-DELIRIC)及多元組合式照護措施轉譯成「Sweet SMART home」多元組合式譫妄照護，應用於在創傷外科加護病房導入。這項照護方案涵蓋了病患一人單位即接受之各項預防措施及 PRE-DELIRIC 分數大於 30%時的跨團隊照護，成功地將入住期間的譫妄發生率，由 49.6%降低至 21.5%。

活動推行之過程中，我們將單位原先的標準作業流程依「Sweet SMART home」多元組合式譫妄照護內容進行了更新，例如：在氣管內管口腔照護流程中加入止痛、止渴等護理處置，將此「SMART 日程」設定為本單位的每日常規照護流程，同時也將「Sweet SMART home」多元組合式譫妄照護執行率納入單位品管指標，以進行此介入對策標準化之追蹤。活動過程中，由於跨團隊成員，如醫師、藥師、呼吸及物理治療師，所使用的電子病歷介面皆不同，導致各職類之間的預防譫妄計畫及溝通存在困難。為改善此情況，我們於後期將介面統一設定於病人每日病程上，以加速彼此之間在譫妄議題上的溝通。

此外，實證轉譯小組成員每月進行實證文獻搜尋，以了解是否有最新的證據，達到知識更新之目的。因目前譫妄預測模型並未在台灣重症加護臨床上，列為常規之評估項目，本篇專案僅在創傷加護病房進行研究，也未進行此模型的外部驗證，另外本篇專案之限制為由 Snigurska 等人於 2023 年之文獻指出[23]，不同的譫妄預防及處置措施的設

立，可能也需考慮因介入措施，所引起之醫源性譫妄的風險，有待後續研究追蹤與驗證。

最終由成果可得知，PRE-DELIRIC 預測的早期預警，改變了既往無法及時診斷的困境，並針對不同譫妄風險值的患者，積極導入相對應的「Sweet SMART home」多元組合式譫妄照護，以人性化、個別化、跨領域團隊照護為基礎，實施重點預防措施。此策略不僅凝聚了單位各職類醫事人員的共識、增進團隊合作，更重要的是確實有效地降低了譫妄發生率。

本案榮獲 2022 年國家醫療品質獎實證醫學類臨床運用組(知識轉譯組)金獎，及台灣急重症醫療品質獎競賽銀獎的肯定。期望這項措施，能夠增進重症加護病患住院期間之安適度，並提升醫療照護品質。

致謝

本活動感謝本院各部門，以及本單位護理師的全力配合與支持，更有跨團隊成員，包含醫師、藥師、呼吸治療師及物理治療師之不吝相助，謹致上最深謝忱。

聲明

本案無利益衝突、涵蓋之措施皆為非侵入性、改變常規作息為主，以不傷害為主要倫理考量並取得病患家屬知情同意。

參考文獻

1. Maldonado JR. Acute brain failure: Pathophysiology, diagnosis, management, and sequelae of delirium. *Crit Care Clin* 2017;33:461-519.
2. Roberson SW, Patel MB, Dabrowski W, et al. Challenges of delirium management in patients with traumatic brain injury: From pathophysiology to clinical practice. *Curr Neuropharmacol* 2021;19:1519-44.
3. Mattison MLP. Delirium. *Ann Intern Med* 2020;173:49-64.

4. Lou MF, Dai YT. Nurses' experience of caring for delirious patients. *J Nurs Res* 2002;10:279-90.
5. 鄭鴻志、陳奇祥、陳欽明等：台灣成人加護病房病人疼痛、躁動和譫妄臨床診療指引 (Taiwan PAD) 第四部份：臨床推行策略與品質管理。台灣急重症醫學雜誌 2016;1:90-9。
6. van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJ, et al. Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICu patients) delirium prediction model for intensive care patients: Observational multicentre study. *BMJ* 2012;344:e420.
7. 何牧行、潘潔馨、葉昌振等：重症譫妄預測模型於加護病房之應用。榮總護理 2019;36:222-8。
8. Girard TD, Exline MC, Carson SS, et al. Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness. *N Engl J Med* 2018;379:2506-16.
9. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013;41:263-306.
10. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018;46:825-73.
11. Hanison J, Conway D. A multifaceted approach to prevention of delirium on intensive care. *BMJ Qual Improv Rep* 2015;4:1-3.
12. Rivosecchi RM, Kane-Gill SL, Svec S, et al. The implementation of a nonpharmacologic protocol to prevent intensive care delirium. *J Crit Care* 2016;31:206-11.
13. Swanson JA, Schmitz D, Chung KC. How to practice evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg* 2010;126:286-94.
14. 李玲玲、譚家偉、廖熏香：實證實務五步驟之應用與相關議題：實證競賽分析初探。榮總護理 2015;32:222-30。
15. 蔣立琦：護理新視界－實證護理的演變與發展。護理雜誌 2014;61: 85-94。
16. 陸希平、陳家玉、周明仁：實證醫學的應用。中山醫學雜誌 2004;15:251-9。
17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2021;134:178-89.
18. 陳可欣：化知識為行動：GRADE 於系統性文獻回顧與實證臨床指引之應用。考科藍臺灣中心 2018;1。
19. 陳可欣、郭耿南：從科學證據到知識轉譯－簡介考科藍知識轉譯策略。台灣實證醫學學會會刊 2018;9:25-6。
20. Ho MH., Chen KH, Montayre J, et al. Diagnostic test accuracy meta-analysis of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICu patients): A delirium prediction model in intensive care practice. *Intensive Crit Care Nurs* 2020;57:102784.
21. Chen X, Lao Y, Zhang Y, et al. Risk predictive models for delirium in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2021;10:1467.
22. Ukwuoma Ekeozor C, Jeyaruban D, Lasserson D. Where should patients with or at risk of delirium be treated in an acute care system? Comparing the rates of delirium in patients receiving usual care vs alternative care: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2021;75:e13859.
23. Snigurska UA, Liu Y, Ser SE, et al. Risk of bias in prognostic models of hospital-induced delirium for medical-surgical units: A systematic review. *PLoS One* 2023;18:8.

Evidence-Based Practice to Reduce Delirium in Trauma Intensive Care Unit

Pei-Lin Chang¹, Ling-Fang Hsu¹, Yi-Shiuan Chen¹, Ping-Yu Chen¹, Chia-Yu Chang¹,
Pei-Yin Hsieh¹, Chi-Ju Yang², Hsiao-Ching Yen³, Shu-Jen Lin⁴, Zhao-Ling Wu⁴,
Wei-Ling Hsiao^{1,5}

Abstract: The study indicates that the incidence of delirium related to post-operative and trauma is as high as 74-75%. Delirium is characterized by its short course and the symptoms of fluctuation. It is possible to lead to some other medical issues when the delirium is not firmly diagnosed or misdiagnosed. Current assessment tools - CAM-ICU and ICDSC- can hardly provide timely diagnosis and prevention. The unit of trauma ICU has been using the ICDSC scale to assess delirium in patients since 2018. However, the delirium incidence in the unit ranged from 57% to 69% between 2018 and 2021. Such a condition stimulated the team members to engage in evidence-based activities to find ways to monitor and prevent delirium early. We translated the ICU delirium prediction model (PRE-DELIRIC) and a combination of care measures into knowledge. Then, we applied them to our trauma surgical ICU, submitting the "Sweet SMART home" multifaceted delirium assessment and care approach through the five steps of EBM (Evidence-Based Medicine): Generate clinical questions, find the best evidence, critically appraise, apply the evidence, and evaluate information, skill, and EBM procedures. The early warning provided by PRE-DELIRIC changed conventional delirium assessment and impromptu diagnosis. The corresponding "Sweet SMART home" multifaceted delirium assessment and care were introduced to patients at various risk levels, effectively reducing the incidence of delirium. A series of actions successfully reduced the incidence of delirium from 57.8% down to 21.5%.

Key Words: evidence translation, critical care, delirium

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:477-89) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0011

Department of ¹Nursing; ²Pharmacy; ³Physical Medicine and Rehabilitation; ⁴Integrated Diagnostics & Therapeutics, National Taiwan University Hospital; ⁵School of Nursing, National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan

Received: November 27, 2023

Accepted: February 2, 2024

Address correspondence to: Wei-Ling Hsiao, School of Nursing, National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan, NO.7, Chung Shan S. Rd, Zhongzheng Dist., Taipei, Taiwan. E-mail: hsiao0603@ntuh.gov.tw.

運用跨界合作縮短急診心肌梗塞病患至心導管室時間

呂玟菱¹ 鄭敏華¹ 李淑玲¹ 鄭宏熙² 蘇稚茜³

摘要：歐洲心臟協會指出，心肌梗塞患者施行緊急冠狀動脈介入術時，再灌注時間應小於 90 分鐘，此亦為醫院緊急醫療能力分級指標，本院達成率僅 82%，引發改善動機。經觀察分析找出無專人施作心電圖、心導管術前準備不熟悉、檢傷未辨別出恐為心肌梗塞病患、心臟科會診超時、無心導管醫囑套餐等問題，透過製作 STEMI 病人小包及查檢表、建立醫囑套餐、跨界與消防局合作組成 Line 群組，執行到院前心電圖線上判讀等改善策略，急診停留時間由 55 分鐘縮為 45 分鐘，再灌注時間從 83 分鐘降至 75 分鐘，小於 90 分鐘比率提升至 90.9%。經改善方案及跨界合作，體現以病人為中心的全人醫療，給予更完善的照護，提升醫療品質，盼能提供其他醫療單位參考。

關鍵詞：ST 段上升心肌梗塞，心肌再灌注，急診，跨界合作，護理專案

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:490-9) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0012

前言

在過去 20 年來，心血管疾病一直位居全球死因第 1 位，估計每年奪去約 1790 萬條寶貴的生命 [1]。根據衛生福利部統計顯示，心臟疾病從 2004 年起便躍升為國人 10 大死因第 2 名，僅次於惡性腫瘤，2022 年死亡人數高達 23,668 人，占國內總死亡人數的 11.35%，平均每天約 64 人死於心臟疾病，且死亡人數較上年度增加 8.3%，不僅穩居榜眼，更呈現逐年上升的趨勢 [2]。

ST 段上升之心肌梗塞 (ST-elevation myocardial infarction, STEMI)，是台灣最常見的心血管疾病之一，代表患者冠狀動脈嚴重阻塞，一旦心肌細胞缺氧壞死，將產生極高度的危險性，是一種隨時會致命的心血管急症 [3]，故急診醫療團隊需爭取黃金時間，分秒必爭與死神拔河。歐洲心臟協會 (European Society of Cardiology, ESC) 指出，STEMI 病患從急診至施行緊急冠狀動脈介入術 (percutaneous coronary intervention, PCI) 時，導絲 (wire) 通過時間小於 90 分鐘 (door-to-wire time, D2W time)，使阻塞的冠狀動脈打通，讓心肌血流再灌注，可以降低心臟功能受損的程度，關係著病患的預後與死亡率 [4]。

衛生福利部也將此納入醫院緊急醫療能力分級標準中，盼縮短 D2W 治療時間，以提升 STEMI 之照護品質，然透過醫院病歷資料庫統計，本院 2020 年 1 月至 9 月急診 STEMI 病患於 90 分鐘內 D2W 比率僅 82.0%(41/50)，平均耗時約 81 分鐘，雖達評鑑標準，但身為縣內唯一可執行心導管之醫院，為搶救更多在地居民的寶貴性命，引發筆者成立專案小組，透過詳實的紀錄與檢視，找到延遲的導因，進而提出改善方案；緊急醫療救護系統 (emergency medical service system, EMSS) 的啟動，從民眾撥打 119 求救開始，若能運用跨界相互合作、分工及整合的方式，讓病患獲得更妥善的治療，就能擁有較佳的預後及提升存活率。

現況分析

一. 單位簡介

本院為東部區域教學醫院，2020 年急診就診總人次為 38591 人，每月約 3216 人，其中 STEMI 病患 73 人。單位共有急診醫學科醫師 12 位及護理人員 25 位(含護理長及護理小組長各 1 位)，護理師平均年資 6 年，年資 3 年以上通過訓練可擔任檢傷人員並成為當班組長，共計 12 名(48%)。

¹ 台東馬偕紀念醫院護理部，² 急診醫學科，³ 台東縣消防局

受文日期：2023 年 12 月 2 日 受文日期：2024 年 2 月 2 日

通訊作者聯絡處：呂玟菱，台東馬偕紀念醫院護理部，台東市長沙街 303 巷 1 號。E-mail: ai419@mmh.org.tw

表一：急診 STEMI 病患延遲接受 PCI 治療的原因(n=23)

延遲原因	人次	百分比(%)
人員因素		
病患提供資訊不全，未能辨別出恐為 STEMI 病患	4	17.4
急診壅塞，病患人數眾多，無專責人力做心電圖	5	21.7
醫師未立即判讀心電圖	3	13.0
醫師未判讀出 STEMI 心電圖	1	4.3
心臟內科醫師會診時效超過 10 分鐘	14	60.9
護理師術前準備工作事項遺漏或作業流程不熟悉	5	21.7
病患不識字	2	8.7
家屬未到院或聯絡不到家屬	3	13.0
政策因素		
掛號後未能立即檢傷	2	8.7
假日或夜間等候值班之心導管室人員到院超過 30 分鐘	2	8.7
設備因素		
無設立電腦醫囑套餐，醫師開立醫囑不完整	6	26.1
心導管室正在執行其他治療	2	8.7

二. STEMI 病患入急診到心導管室前作業處置流程

胸痛病患入急診室後，檢傷護理師依其主訴、症狀及生命徵象評估判定檢傷級數，若出現典型心肌梗塞表徵，檢傷為 2 級，護理師需盡速完成 12 導程心電圖，醫師應於 10 分鐘內診視病患並開立醫囑；心電圖經醫師判讀為 STEMI，則立即通知心臟內科醫師前來會診，護理師依醫囑建立靜脈輸液、抽血、給氧、給藥、更換手術衣帽及安裝生理監視器等處置；當心臟科醫師診視後，病患同意 PCI 治療，護理師即協助簽署同意書，急診醫師聯絡加護病房值班醫師訂床，及開立住院單，家屬辦理住院手續，並等候心導管室通知。

三. 影響急診 STEMI 病患至心導管室前耗時過長之因素

為了解延遲至心導管室治療之原因，專案小組根據急診作業流程及相關文獻探討，與檢傷護理師、護理長、急診醫師共同討論後擬定「STEMI 病患從急診室至心導管室之時間紀錄表」，於 2020 年 10 月 1 日至 12 月 31 日，透過回溯病歷及當班組長直接觀察，為 23 位 STEMI 病患記錄下各階段所耗費時間；D2W 時間平均約 83 分鐘，超過 90 分鐘共有 4 位(17.4%)，自急診掛號至心導管室時間

(急診停留時間)平均約 55 分鐘，抵達心導管室後執行 PCI 約 27 分鐘。針對超過 90 分鐘的 4 位病人進行逐一檢討，與主責護理師、急診護理長、急診醫師及心臟科醫師共同討論，延遲原因為：

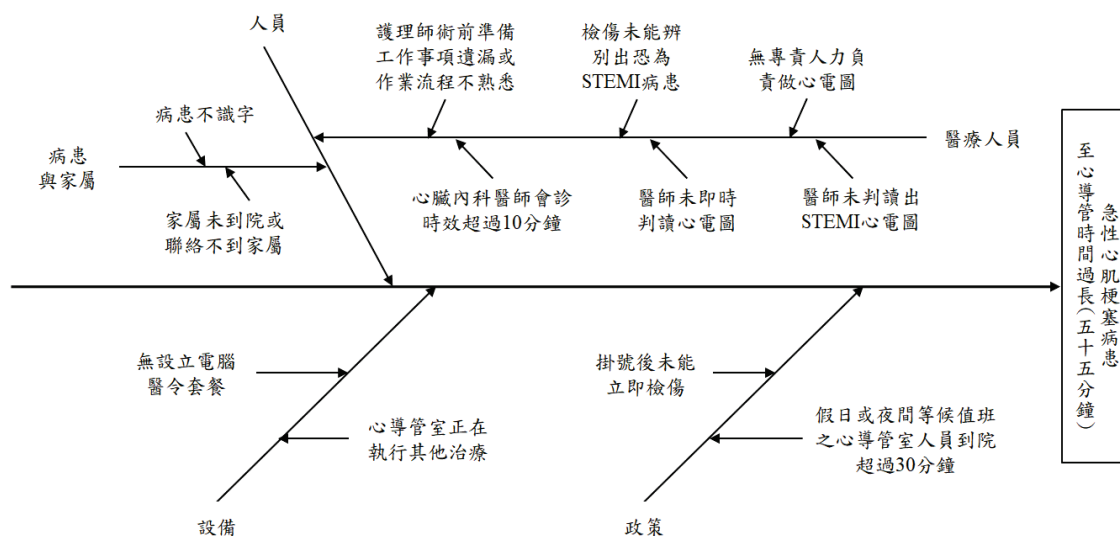
- (一) 急診醫師未於第一時間判讀出 STEMI 心電圖，等到抽血心肌酵素異常，才聯絡心臟科，已耗費約 60 分鐘。
- (二) 心臟科醫師正在忙碌，故延遲會診有 2 位，分別耗時 23 及 28 分鐘。
- (三) 主責護理師表示，遇到緊急狀況時會緊張、手忙腳亂，心電圖完成時間為 20 分鐘，心導管術前準備耗費 23 分鐘。

訪談參與以上 23 位病患記錄之當班組長後，統整急診 STEMI 病患延遲接受 PCI 治療的原因(表一)，及其原因分析如下：

- (一) 人員因素：將人員區分為醫療人員及病患與病患家屬二部分。

1. 醫療人員

- (1) 掛號到心電圖檢查完成，平均時間 7 分鐘，有 9 位(39.1%)未達評鑑規範 10 分鐘內，歸納心電圖延遲原因為：入院時主訴不明確、症狀不典型或無法溝通，造成護理師未能警覺可能為 STEMI 病患，而延遲檢傷及心電圖檢查有 4 位(17.4%)；同時間



圖一：特性要因圖

有多位中重症病患處置中，無專責人力做心電圖造成延遲檢查有 5 位(21.7%)。

- (2) 醫師未立即判讀心電圖：護理師完成心電圖檢查後，交由急診醫師判讀平均約 3 分鐘，但因忙碌而超過 5 分鐘判讀有 3 位(13.0%)。
- (3) 急診醫師未於第一時間判讀出 STEMI 心電圖 1 位(4.3%)。
- (4) 急診醫師判讀心電圖為 STEMI 後通知心臟內科醫師，抵達急診會診平均耗時約 12 分鐘，醫院規範緊急會診需於 10 分鐘內進行診療，未能達標者共 14 位(60.9%)，其中 7 位當時醫師正在查房、4 位正在做心導管、3 位正在看門診。本院心臟科無二線人力支援緊急會診。
- (5) 護理師進行心導管術前準備，平均耗時約 18 分鐘，準備工作事項有遺漏有 5 位(21.7%)；遺漏事項分別為點滴未接上延長管 2 位、鼠蹊部未剃雉、靜脈留置針應注射於右手非左手、忘記戴手術帽。

2. 病患與病患家屬

心臟內科醫師到急診向病患說明相關病情，取得 PCI 治療同意平均約耗時 12 分鐘。在填寫同意書時，遇到病患不識字，影響工作進度有 2 位

(8.7%)，家屬未到院或聯絡不到家屬，導致延遲有 3 位(13.0%)。

(二) 政策因素

1. 病患進入急診室後，會先至掛號櫃台掛號，又因等候檢傷病人眾多，未立即檢傷，導致無法察覺疑似 STEMI 病患有 2 位(8.7%)。
2. 心導管室人員並非 24 小時於院內待命，假日或夜間接獲出勤通知，到抵達醫院超過醫院規範 30 分鐘者有 2 位(8.7%)。

(三) 設備

1. 急診醫師針對 STEMI 病患無設立電腦醫囑套餐，有 6 位醫囑不完整，多次分段開立且有疏漏(26.1%)。
2. 心導管室正在執行其他治療，無法即刻接急診病患有 2 位(8.7%)。

問題及導因確立

綜合現況分析，歸納出延遲接受 PCI 治療之特性要因圖(圖一)，確立 STEMI 病患延遲抵達心導管室相關導因為：(一)無專責人力施作心電圖；(二)心導管術前準備作業不熟悉；(三)檢傷未能辨別出可能為 STEMI 病患；(四)等候心臟科醫師緊急會診超過 10 分鐘；(五)無設立緊急心導管電腦醫囑套餐。

專案目的

衛生福利部公告重度級急救責任醫院 STEMI 病人執行緊急 PCI 時，D2W 時間小於 90 分鐘需達 75 % 以上，本院 2020 年已達 82.2%(60/73)。透過病歷資料分析，病患抵達心導管室後執行 PCI 需 25-30 分鐘，考量急診同仁能力，並參考某區域醫院急性心肌梗塞 ST 節段上升型病人，於急診停留時間縮短至 47 分鐘、D2W 達成率提升至 88.9% 之護理專案[5]，作為本專案標竿學習，故設定目標如下：

- 一. 減少 STEMI 病患於急診停留時間，由 55 分鐘降至 47 分鐘。
- 二. D2W 時間小於 90 分鐘比率，由 82.2% 提升至 88.9%。

文獻查證

一. 急性心肌梗塞之診斷與治療

心臟疾病的相關症狀繁多，心肌梗塞 (myocardial infarction, MI) 意指心臟發生顯著和持續性的缺血狀況，造成心肌細胞壞死，若無法盡速採取再灌注治療，將導致大面積心肌細胞壞死。通常伴隨症狀為突發性胸痛、胸悶，輻射痛至手臂、下巴，另有呼吸急促、冒冷汗、噁心、暈厥等非典型症狀[3,4]。

STEMI 為第 1 型 MI，診斷方式除了檢測到心肌肌鈣蛋白(cardiac troponin, cTn)值升高和/或下降，並同時具有下列至少 1 項異常：心肌缺血症狀、新的缺血性心電圖改變、心電圖出現病理性 Q 波、影像學證實為新的心肌損傷或新的異常、利用血管攝影或驗屍，以確認冠狀動脈內血栓。

其中心電圖是最重要且非侵入性的快速診斷方式，判定依據為相鄰 2 個以上導極之 ST 段上升 ≥ 1 mm，V2 與 V3 則視性別及年齡加以調整，無論患者是在救護車上、診所或急診，都應立即進行心電圖檢查並盡快判讀，以確定 STEMI 或其他情況的可能性，因此透過網路快速傳輸心電圖給急診或心臟科醫師，不僅可加快 STEMI 的診斷速度，還縮短 PCI 團隊的啟動時間。緊急 PCI 是目前再灌注治療之首選方式，也是國內常規處置[6]，衛生

福利部公告醫院緊急醫療能力分級評定基準中，重度級急救責任醫院 STEMI 病人執行緊急 PCI 時，D2W 時間小於 90 分鐘，需達 75 % 以上[7]。

二. 縮短急性心肌梗塞病患至心導管室之改善方法

常見影響病患延遲入心導管室之原因，包括心導管術前準備繁瑣、流程不熟悉、同意書及表單多且未整合、藥品和衛材擺放不集中、相關知識不足、醫囑開立不完整、心臟科醫師未即時會診、缺乏整合跨領域團隊合作等[5,8]。透過在職教育、設計術前查核表、將術前準備用物集中包裝，可減少人為錯誤及增加工作效能[9]。近年來數位化的發展，為臨床醫療帶來許多優勢，包括減少工作時間、降低成本和提高工作效率，醫師可利用電腦設定合適的醫令套餐，減少漏開醫囑機率，建立高品質醫療服務[8]。

EMSS 的啟動涵蓋到院前的緊急救護，與到院後由醫院所提供的醫療照護，對於搶時間的 STEMI 病患，若將醫療處置提前從到院前消防單位開始，儘早完成 12 導程心電圖的施作與判讀、將病患送至可施行 PCI 的醫院，儘早啟動心導管室、給予口服雙重抗血小板藥物治療 (dual antiplatelet therapy, DAPT)，便能爭取搶救時效[6]。

三. 跨界合作照護模式之重要性

跨界合作亦可稱「異業結盟」，將不同類型、領域透過資源共享的合作模式，藉以提高效益、激發更大可能性，隨著科技進步、治療方法的精進以及為爭取更多的黃金治療時間，給予病患最佳的照護，跨專業、跨職類的跨領域團隊合作，是目前的照護趨勢[10,11]。

現今生活科技、行動裝置蓬勃發展，醫療院所將科技導入智慧照護，在「以病人為中心」的基礎下，打破封閉的單位主義，結合不同領域的專業知能與技巧，除了提升硬體設備與外在資源，更需將臨床工作流程整合，加入品質管理精神與手法，使得醫護人員能更從容於臨床業務，促使病患得到更加完善，且安全的照護，以提升醫療照護品質[10]。

解決辦法

由專案小組成員、急診室護理長、急診醫師、

表二：縮短急診 STEMI 病患至心導管室時間之矩陣分析

方案	可行性	重要性	效益性	總分	選定方案
無專責人力施作心電圖					
增加人力專責操作EKG	9	11	15	35	×
疑似STEMI病患由檢傷自行完成KEG	23	25	25	73	✓
心導管術前準備作業不熟悉					
製作心導管前準備用物「STEMI病人小包」	23	21	21	67	✓
製作心導管準備作業查檢表	25	25	25	75	✓
檢傷未能辨別出可能為STEMI病患					
舉辦STEMI症狀判別及處置流程在職教育	25	25	25	75	✓
製作並張貼檢傷提示小卡	25	25	25	75	✓
心臟科醫師緊急會診超過10分鐘					
增派心臟科醫師二線支援人力	15	21	21	57	×
結合消防局、心臟內科成立跨界Line群組，將到院前12導程心電圖上傳判讀	15	23	25	63	✓
無設立緊急心導管電腦醫囑套餐					
建立STEMI醫囑套餐	25	25	25	75	✓

心臟內科主任共 5 人針對問題提出各種解決方案，並依可行性、重要性、效益性之矩陣圖分析採 5 分法評分，5 分表示最佳、1 分最差，最後以 80/20 法則，選定超過 60 分以上為執行方案(75 分×80%=60 分)(表二)。

執行過程

本專案過程自 2021 年 1 月 1 日至 12 月 31 日，依計劃期、執行期及評值期三個階段進行，各期工作進度見表三，活動內容如下。

一. 計畫期(2021 年 1 月 1 日至 1 月 31 日)

(一) 規劃護理師在職教育及製作檢傷提示小卡

運用相關文獻資料，與心臟內科醫師及急診醫師共同擬定課程，預計於 2 月 3 日起，為期 2 天共 4 場，於交接班時段，在急診會議室對護理師進行 STEMI 之症狀判別及處置流程在職教育，說明檢傷評估及要點，特別強調非典型病患之判別，並製成提示小卡貼於檢傷電腦螢幕旁，另彙整過去延遲案例作為分析討論，加強認知，提升學習成效。規範檢傷時，若發現疑似 STEMI 病患，由檢傷護理師帶入內科診療區，並操作 12 導程心電圖。

(二) 製作心導管前準備用物「STEMI 病人小包」

2021 年 1 月 4 日專案成員共同討論心導管檢前準備用物，包含：病人服、心導管診斷及治療同意書、「心導管準備作業查檢表」、剃刀、點滴延長管、手術帽及尿布，將用物裝在塑膠袋中，放置內科及急救室診間各 5 份，依查檢表逐一確認。規劃由每日大夜班組長檢視數量並補充，預計將於 2021 年 1 月 11 日前完成。

(三) 製作「心導管準備作業查檢表」

2021 年 1 月 4 日專案成員、護理長及品質監測小組共同討論，依臨床處置、醫囑與心導管室交班事項及容易疏漏處，製作「心導管準備作業查檢表」(圖二)，印出紙本放入「STEMI 病人小包」內。

(四) 制定 STEMI 醫囑套餐

2021 年 1 月 11 日與心臟內科及急診醫學科主任討論後，決議 STEMI 醫囑套餐內容，並設定套餐代碼「AMI」。

(五) 規劃跨界合作

過往急性胸痛之病患，若經由救護車轉送，救護技術員施作心電圖後，以電子郵件傳送至醫院信箱，讀取不便且非常規執行。2021 年 1 月 4 日經由護理長和急診醫師(消防局醫療指導醫師)，建立到院前、後之跨界合作，成立手機 Line 群組，規劃心電圖改以 Line 群組傳送，群組內含消防分隊、

表三：專案執行計畫進度表

工作項目	年 月	2021												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
計劃期														
1. 規劃 STEMI 在職教育		★												
2. 製作並張貼檢傷提示小卡		★												
3. 規劃疑 STEMI 由檢傷完成 KEG		★												
4. 製作「STEMI 病人小包」		★												
5. 製作「心導管準備作業查檢表」		★												
6. 制定 STEMI 醫囑套餐		★												
7. 規劃討論跨界合作		★												
執行期														
1. 宣導說明			★											
2. 舉辦單位內部在職教育訓練			★											
3. 運用「心導管準備作業查檢表」及「STEMI 病人小包」			★	★	★	★	★	★	★					
4. 宣導並執行 STEMI 醫囑套餐			★	★	★	★	★	★	★					
5. 跨界合作 Line 群組運用			★	★	★	★	★	★	★					
6. 監督專案執行狀況				★	★	★	★	★	★					
評值期														
1. 資料統計與分析										★	★	★	★	
2. 進行專案前後成效比較與討論														★

派遣指揮中心、急診公務機、急診醫師及心臟內科醫師，心電圖傳送後由醫師線上判讀，並指示後送醫院，依醫療指導醫師預立醫囑給予藥物(如 DAPT)，為 STEMI 病患提前啟動 D2W 流程，縮短完成 PCI 時間；另外預計將於 5 月 3 日至 7 日，安排高級救護技術員，到院進行教育訓練、實地操作。

二. 執行期(2021 年 2 月 1 日至 8 月 31 日)

(一) 宣導說明

2021 年 2 月 1 日及 2 日於單位 Line 群組及三班交接班時，說明專案施行目的及內容，使護理師充分瞭解其重要性，並配合實施；針對提出的問題及疑惑，於會中加以說明、澄清，且達成共識。

(二) 舉辦單位內部在職教育訓練

2021 年 2 月 3 日及 4 日舉辦共 4 場 STEMI 之症狀判別及處置流程在職教育，時間為上午 8 時及下午 4 時，課程 30 分鐘，由急診醫師於單位內進行講述，共計 25 人參加，參與率 100%。

(三) 推行「STEMI 病人小包」及「心導管準備作業查檢表」使用

2021 年 2 月 1 日至 3 日於單位 Line 群組及三班交接班時宣導：

1. 「STEMI 病人小包」放置處及內容物，由大夜班組長清點。
2. 執行心導管前準備工作時，填寫「心導管準備作業查檢表」，準備完成後由主護及協助準備之流動人員雙人確認、覆核。

(四) STEMI 醫囑套餐執行

2021 年 2 月 1 日起，由急診主任向科內醫師宣導使用醫囑套餐，可加快開立醫囑速度，避免遺漏。實施至 8 月皆未有醫囑遺漏，使用率 100%。

(五) 跨界合作 Line 群組運用

2021 年 2 月 1 日起透過到院前、後合作，替 STEMI 病患進行 Line 群組線上判讀心電圖，提早啟動 D2W，盡速給予 DAPT，指定後送醫院並開啟綠色通道(圖三)。統計 2 月至 8 月急診共 33 位

病人心導管準備作業查檢表

年 月 日		病人姓名
心導管術前查檢紀錄		
同意書	<input type="checkbox"/> 心導管診斷同意書 <input type="checkbox"/> 心導管治療同意書	
術前準備	<input type="checkbox"/> 氧療： <input type="checkbox"/> 反穿手術衣 <input type="checkbox"/> 包尿布 <input type="checkbox"/> 內衣褲去除 <input type="checkbox"/> 剃鬚(shaving) <input type="checkbox"/> 戴手術帽	
傳染病	<input type="checkbox"/> On defibrillator <input type="checkbox"/> 移除身上飾品 <input type="checkbox"/> 活動式假牙 <input type="checkbox"/> 隱形眼鏡 <input type="checkbox"/> 耳環 戒指 項鍊 <input type="checkbox"/> 手錶 手環 <input type="checkbox"/> 髮夾 髮圈 <input type="checkbox"/> 其他	
常規檢查	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 血液： <input type="checkbox"/> B肝 <input type="checkbox"/> C肝 <input type="checkbox"/> AIDS <input type="checkbox"/> 其他 呼吸道： <input type="checkbox"/> TB <input type="checkbox"/> COVID-19 <input type="checkbox"/> 其他 接觸： <input type="checkbox"/> 疥瘡 <input type="checkbox"/> VRE <input type="checkbox"/> CDI <input type="checkbox"/> 其他	
服藥	檢驗報告： <input type="checkbox"/> CBC <input type="checkbox"/> 生化 <input type="checkbox"/> PT PTT <input type="checkbox"/> BNP <input type="checkbox"/> 其他 _____ <input type="checkbox"/> COVID-19 生理報告： <input type="checkbox"/> EKG 影像報告： <input type="checkbox"/> CXR	
靜脈輸液	<input type="checkbox"/> Bokey 3# <input type="checkbox"/> Brillinta 2# 或 <input type="checkbox"/> Prasugrel 4# <input type="checkbox"/> 外院已給	
轉送前	<input type="checkbox"/> A / B級轉送單 <input type="checkbox"/> 聯絡RT設定呼吸器(on呼吸器病人) <input type="checkbox"/> O2桶餘量 > 1000PSI <input type="checkbox"/> 訂ICU床位	
雙人覆核		

圖二：心導管準備作業查檢表

STEMI 病患，其中 7 位(21.2%)透過救護車送入，D2W 時間約 54 分鐘，90 分鐘內完成比率 100%。原定 5 月安排高級救護技術員，到院進行教育訓練及實習，因 COVID-19 疫情升溫，故延期至 8 月 30 日及 31 日，參加人數共 30 位。

(六) 監督專案執行狀況

每月第 1 週星期二舉行團隊會議，討論專案執行狀況與困難，提出上個月的錯誤及不足，研議改善策略；消防局部分由醫療指導醫師參與會議，進行雙向溝通並給予回饋。

三. 評值期(2021 年 9 月 1 日至 12 月 31 日)

專案小組利用資訊系統及「STEMI 病患從急診室至心導管室之時間紀錄表」，統計 2021 年 9 月 1 日至 12 月 31 日急診 22 位 STEMI 病患至心導管

室前各項時間，作為改善前後之比較分析。

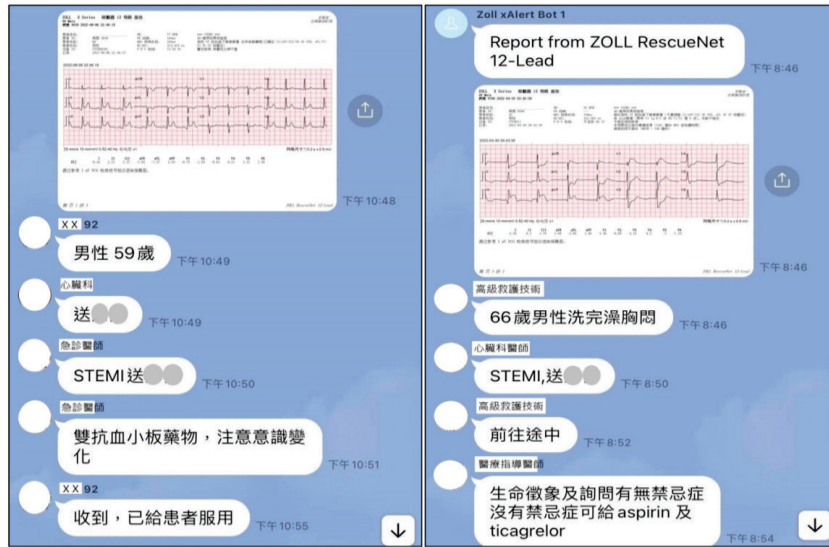
結果評值

統計 2021 年 09 月 01 日至 12 月 31 日 STEMI 病患共 22 位，比較專案施行前後之差異，原 D2W 平均時間為 83 分鐘，專案改善後縮短至 75 分鐘，平均數為 80 分鐘，急診停留時間由 55 分鐘縮短為 45 分鐘，平均數為 51 分鐘，小於 90 分鐘比率由 82.2%提高至 90.9%(20/22)，專案實施後時間皆低於平均數，且達成目標設定；其中到院前施作心電圖有 5 位(22.7%)，D2W 平均約 65 分鐘，90 分鐘內完成比率 100%；而住院死亡率，更由 2020 年專案改善前 0.11%，降低至 0.05%(1/22)。後續追蹤至 2022 年 06 月，D2W 約 72 分鐘，小於 90 分鐘比率 92.3%(24/26)，急診停留更縮減至 44 分鐘，進步率達 20%，專案效果維持良好，應持續推動(圖四)。

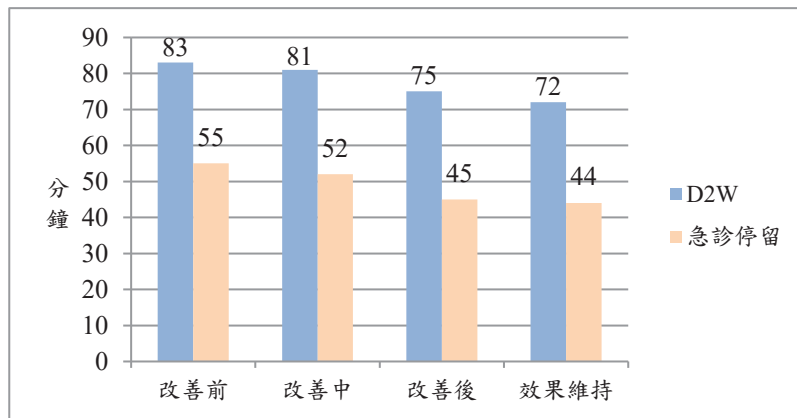
針對專案施行前後各項數據資料分析如下(表四)：

- 透過在職教育及提示小卡加強護理師辨別非典型 STEMI 症狀，檢傷後專責做心電圖，及到院前救護技術員施作心電圖、線上判讀等，多管齊下，將入院後首張心電圖檢查完成時間，從 7 分鐘縮短至 3 分鐘。
- 心臟內科醫師會診時效，專案前平均耗時約 12 分鐘，透過到院前 Line 群組提早啟動 D2W，專案施行後縮短至 8 分鐘。
- 在「心導管準備作業查檢表」及「STEMI 病人小包」雙重輔助下，護理師進行心導管前準備工作，從 18 分鐘縮短為 7 分鐘，大幅減少了 11 分鐘。
- 專案前醫師開立醫囑不完整之情況有 6 位，經電腦醫囑套餐設立且使用後，醫師開立醫囑變得便捷且完整，未有遺漏開立醫囑情形。

以上結果將數據採獨立樣本 T 檢定進行統計分析，發現專案實施與改善心導管術前準備有顯著差異，而心電圖時間與術前準備有顯著相關，由此可見，早期診斷出 STEMI，可盡早進行術前準備，而術前準備透過標準化及流程改善，更能增進工作效能。另外專案推行迄今，團隊仍每季進行會議討



圖三：急診、心臟內科、消防局 Line 群組



圖四：專案改善前後比較圖

表四：專案改善前後時間比較

執行項目	專案改善前(分)	專案改善後(分)
病患掛號至心電圖完成	7	3
心臟內科醫師抵達急診會診	12	8
急診護理師完成心導管前準備	18	7
病患停留急診時間	55	45

論，經由專案實施加強護理師對 STEMI 的認知，照護急重症個案時能更從容不迫，透過跨界合作，可提升團隊間合作默契，更重要的是增進急性冠心症之醫療照護品質，此為護理專業之貢獻。

討論與結論

本專案目的為，縮短急診 STEMI 病患至心導管室時間，透過護理人員教育訓練、修正急診醫療

程序、運用到院前跨界合作等措施，不僅改善 D2W 時間小於 90 分鐘之比率，明顯提升護理品質。

回顧專案施行過程阻力重重，因急診工作繁重且新冠肺炎疫情爆發，同仁需配合防疫，又因推動專案得改變工作習慣，且檢傷(組長)身兼多職，初期配合度不高，加上跨界合作，對於消防局施作心電圖的教育訓練，及心臟內科醫師相互配合亦是艱辛，慶幸擁有多方助力，急診醫師及護理長多次從中協調，消防局長官支持與協助，才整合出適切的合作模式，讓專案能順利施行。

目前每季 1 次急診與心臟科團隊會議，而醫療指導醫師每月 4 次至各消防分隊，與救護技術員進行案例分析與訓練，每年定期安排至本院實習，持續跨界合作，提升照護品質。評值結果顯示，透過救護車轉送之病患皆有較佳之 D2W 時效，然統計 9 月 1 日至 12 月 31 日 STEMI 病患經由救護車轉送入院約 22.7%，與全台 10-20% 之比率差異不大 [6]，專案推行期間，無法提升民眾透過救護車入院實為限制，建議未來可加強社區宣導，胸痛症狀發作時使用救護車送醫，提早完成心電圖，並選擇適當的後送醫院，讓醫院端儘早做好醫護人員及心導管室的準備，開啟綠色通道以縮短 D2W 時間。

盼此專案之經驗分享，可引發其他醫療單位，激起跨界合作的改善構思，體現以病人為中心的全人醫療，讓病患能接受完善的治療，提升照護品質。

致謝

感謝本院急診、心臟科醫護同仁及台東縣消防局共同努力，守護東部居民之健康，特此致謝。

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. World Health Organization: WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019.2020. <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019> /Accessed October 03, 2022.
2. 衛生福利部：111 年國人死因統計結果。<https://dep.mohw.gov.tw/DOS/lp-5069-113-xCat-y111.html>/Accessed November 29, 2023.
3. Li YH, Yeh HI, Tsai CT, et al. 2012 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology (TSCC) for the Management of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Acta Cardiol Sin* 2012;28: 63-89.
4. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-77.
5. 簡榎岑、傅玉招：縮短急性心肌梗塞 st 節段上升型病人於急診停留時間之專案。領導護理 2019;20:111-28.
6. Li YH, Lee CH, Huang WC, et al. 2020 focused update of the 2012 guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the management of ST-segment elevation myocardial infarction. *Acta Cardiol Sin* 2020;36:285-307.
7. 衛生福利部：醫院緊急醫療能力分級評定基準及評分說明。<https://dep.mohw.gov.tw/doma/lp-984-106.html>/Accessed November 12, 2022.
8. 張馥蘭、簡杏津、曾淑婷等：縮短 st 段上升心肌梗塞病人轉診接受心導管治療時間。彰化護理 2020;27:34-45。
9. 房怡慧、郭泓慧、張家瑜等：運用多元策略提升急診病人術前準備作業完整率。志為護理 2022;21:95-109。
10. 朱家慧：「科技讓護理更從容、護理讓科技更溫柔」－醫療科技結合流程再造之資訊系統開發經驗分享。醫療品質雜誌 2022;16: 12-5。
11. 許玉雲、徐畢卿：護理跨領域研究－能力與實踐。護理雜誌 2021;68:90-6。

Utilizing Cross-Domain Collaboration to Reduce the Door-to-Wire Time for Patients with Myocardial Infarction

Wen-Hsuan Lu¹, Min-Hua Cheng¹, Shu-Ling Lee¹, Hung-His Cheng², Chih-Chien Su³

Abstract: The European Society of Cardiology stipulates that the reperfusion time for patients with myocardial infarction undergoing emergency coronary intervention should be less than 90 minutes. This also serves as an indicator of a hospital's emergency medical capability. The aforementioned reperfusion time of the hospital investigated by the researcher of this study was merely 82%, which sparked the motivation for improvement. Upon observations and analyses, the following problems were identified: the lack of dedicated personnel for conducting electrocardiograms, unfamiliarity with pre-catheterization preparations, failure to identify potential patients with myocardial infarction during triage, delayed cardiology consultations, and the absence of a standard medical order set for catheterization. By implementing improvement strategies such as creating a small package and checklist for patients with ST-segment elevation myocardial infarction, establishing a medical order set, and collaborating with the fire department to form a LINE group for pre-hospital online electrocardiogram interpretation, the emergency department stay was reduced from 55 to 45 minutes, and reperfusion time was decreased from 83 to 75 minutes, and the rate of achieving reperfusion in under 90 minutes increased to 90.9%. Through these improvements and cross-domain collaboration, patient-centered holistic medical care was exemplified, and the quality of care was enhanced. The results of this study may serve as references for other medical units.

Key Words: ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), myocardial reperfusion, emergency department, cross-domain collaboration, nursing project

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:490-9) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0012

Department of ¹Nursing and ²Emergency Medicine, Taitung MacKay Memorial Hospital; ³Taitung County Fire Department, Taitung, Taiwan

Received: December 2, 2023

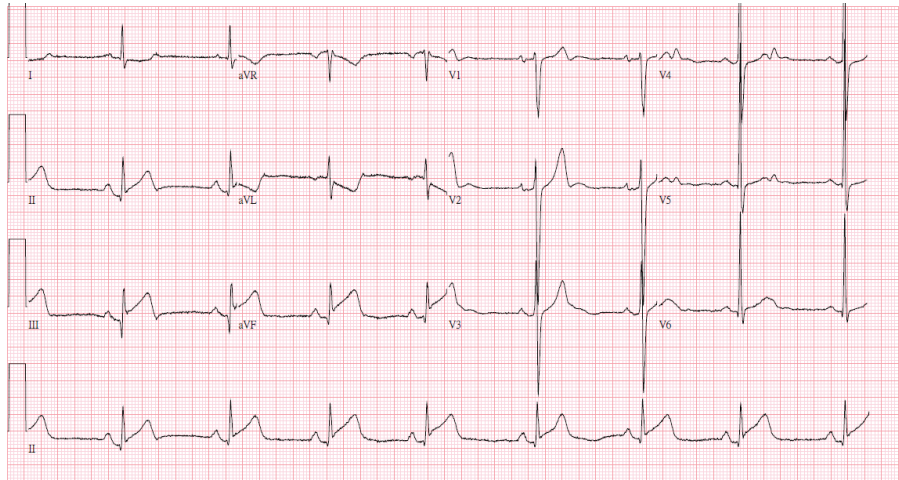
Accepted: February 2, 2024

Address correspondence to: Wen-Hsuan Lu, Department of Nursing, Taitung MacKay Memorial Hospital, No. 1, Lane 303, Changsha St., Taitung, Taiwan. E-mail: ai419@mmh.org.tw

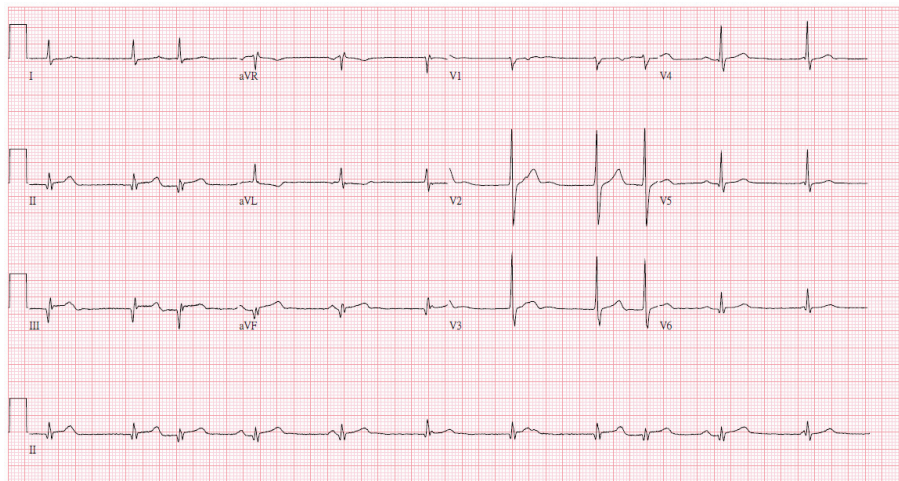
胸痛合併不規則心律

駱惠銘^{1,2,3}

一位 49 歲男性因劇烈胸痛至急診室求診，到院之心電圖如圖一所示。經緊急施行冠狀動脈支架植入術，約 10 小時後追蹤之心電圖，呈現不規則心跳(圖二)。



圖一



圖二

¹輔大醫院心臟血管醫學部，²新光醫院心臟內科，³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

問題

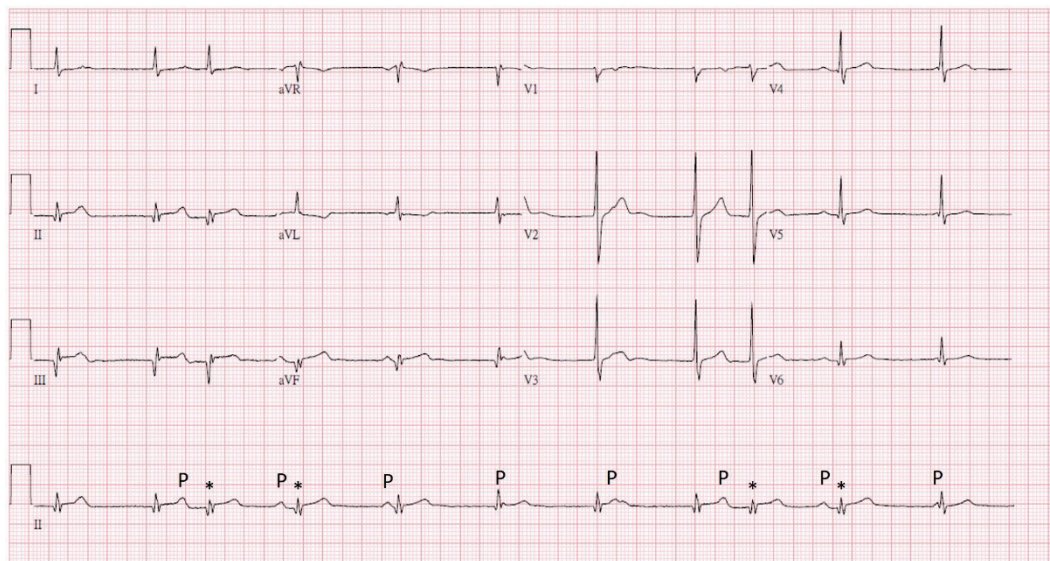
圖二可見下列變化，何者除外？

- (A) 急性下壁心肌梗塞
- (B) 房室交界處脫逸節律 (AV junctional escape rhythm)
- (C) 心房早期收縮 (APCs)
- (D) 房室解離 (AV dissociation)
- (E) 竇性捕捉跳 (sinus capture beats)

解答

圖二顯示LII、LIII和aVF有ST段上升，異常Q波，因此為急性下壁心肌梗塞。因LIII之ST段上升程度較LII為高，應考慮右冠狀動脈阻塞。此外，竇性P波規律而緩慢(55 bpm)，且大部分QRS波之前並無P波，心室速率(60 bpm)較心房快，兩者呈現房室解離現象(圖三)，只有偶見竇性捕捉跳(*)。因此本心律為房室交界處脫逸節律，最可能是因竇房結太慢造成的脫逸節律。

答案為：(C)



圖三

短評

本節律變化顯示竇房結機能障礙。由於大部分竇房結之血流供應來自右冠狀動脈，因此最可能與本次急性心肌梗塞有關。

關鍵詞：下壁心肌梗塞，竇房結功能障礙，脫逸節律，房室解離

Key Words: inferior myocardial infarction, sinus node dysfunction, escape rhythm, AV dissociation

『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，每期皆有醫學課程及醫療品質各 2 點積分，並安排感染管制及性別議題等文章也可取得積分。自 111 年 8 月 26 日起『醫事人員職業登記及繼續教育辦法』最新修正規定，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「醫療品質」學分，答題之正確率在當期試題之 80% 以上時，授予 2 點。
 - 二. 閱讀「特輯」文章之內容，取得醫師執業執照積分的「醫學課程」學分，答題之正確率在當期試題之 80% 以上時，授予 2 點。
- 撕下答案紙（只接受原卷，影印者恕不受理），並請在卷末以正楷填上姓名、醫師證書編號、身份證字號，並於指定日期前寄回。

醫療品質課程通訊繼續教育測驗題

請閱讀本刊第二十八卷第四期雜誌，並回答下列問題：

§請於113年9月25日以前回覆，逾期不予受理。

- () 1. 關於重症譫妄預測模型(PRE-DELIRIC)敘述下列何者有誤？
- (A) 該模型運用了 10 項譫妄相關危險因子，包含年齡、急性生理和慢性健康評分第二版(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation version 2, APACHE II)分數、尿素氮、嗎啡類藥物使用量、鎮靜藥物使用、代謝性酸中毒、鎮靜程度評估表(Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS)分數、非計畫再轉入、入院科別及感染
 - (B) 於病患轉入加護病房 24 小時內進行評估，以預測其譫妄之發生率
 - (C) PRE-DELIRIC 的優點在於較為主觀
 - (D) PRE-DELIRIC 的不僅能協助預測病人發生譫妄的風險，更能及早提供介入措施
- () 2. 關於譫妄組合式照護措施方面敘述下列何者有誤？
- (A) 相較單一措施，組合式照護被證實更為有效預防或降低譫妄之發生
 - (B) alprazolam 及 dexmedetomidine，皆可有效降低重症高風險病人發生譫妄的機率
 - (C) 選擇適當的鎮靜及止痛藥物(choice of analgesia and sedation)：避免使用會增加譫妄風險的 benzodiazepines 類藥物
 - (D) 家庭參與和賦權是指鼓勵及衛教家屬，陪同病人一同參與復健照護
- () 3. 關於實證醫學轉譯五大步驟敘述下列何者有誤？
- (A) 實證實務包含五個步驟：提出聚焦問題(ask)、搜尋科學證據(acquire)、嚴格評讀(appraise)、從實證到應用(apply) 以及成效評估(audit)
 - (B) 依所列出的 PICO 結構內容搜尋對應的最佳科學證據，以回答問題
 - (C) 文獻證據的品質由高到低依序為隨機對照試驗(randomized controlled trial, RCT)、系統性文獻回顧/統合分析(systematic review/meta-analysis)、世代研究(Cohort study)及病歷個案研究(case series or study)
 - (D) 從實證到應用：為將實證資料結果運用於臨床，必須克服知識與行動差異之 7 層滲漏(leakage)過程
- () 4. 關於譫妄敘述何者有誤？
- (A) 譫妄是一種慢性腦部功能衰竭
 - (B) 術後及創傷後譫妄發生率高達 74-75%，重症加護單位病患之發生率更可高達 89%
 - (C) 譫妄大致可分為活動過度型(hyperactive subtype)、混合型(mixed subtype) 及低活動型(hyperactive subtype)
 - (D) 譫妄導因常為多重因素，約有 6 到 8 成的病患未獲正確診斷

() 5. 關於譫妄評估工具敘述下列何者正確？

- (A) 中文版的譫妄診斷工具，如混亂評估量表－加護病房版(confusion assessment method for the intensive care unit, CAM-ICU)、加護病房譫妄檢查表(intensive care delirium screening checklist, CDSC)皆具有良好信效度
- (B) ICDSC 量表每班評估病患的譫妄風險。該量表總分為 10 分，若分數大於 4 分，則依據量表結果實施 PADIS 譫妄介入措施
- (C) 中華民國重症醫學會推行之譫妄臨床診療組合式指引強調譫妄治療預勝於譫妄預防
- (D) 中文版的譫妄診斷工具主要以譫妄發作時的臨床症狀作為評估標準，故當評估分數達譫妄診斷時，病人大多未產生意識混亂

醫學專業課程通訊繼續教育測驗題

請閱讀本刊第二十八卷第四期雜誌，並回答下列問題：

§請於113年9月25日以前回覆，逾期不予受理。

- () 1. 脂肪肝的危險因子多數與肥胖具緊密關聯，特別在超重或肥胖的成年人當中，不論使用何種診斷技術，脂肪肝的總盛行率約為？
- (A) 10%
 - (B) 30%
 - (C) 50%
 - (D) 70%
- () 2. 整體而言，脂肪肝病與下列因素息息相關，何者除外？
- (A) 久坐行為
 - (B) 東方飲食普及
 - (C) 身體活動量低
 - (D) 高熱量攝食
- () 3. 一項大型統整 10 大型追蹤世代的報告中發現，脂肪肝有顯著較高風險發展者，何者不正確？
- (A) 肺癌
 - (B) 消化道癌症
 - (C) 乳癌
 - (D) 淋巴癌
- () 4. 過去的研究報告顯示，肝臟脂肪含量與代謝症候群呈正相關的項目，何者除外？
- (A) 低密度脂蛋白
 - (B) 胸圍
 - (C) 飯前血糖
 - (D) 血壓
- () 5. 證據顯示，環境危險因子對於代謝異常相關脂肪肝病的發生，具有重要的影響，其中最主要的因素中，何者不正確？
- (A) 飲食
 - (B) 空氣污染
 - (C) 生活型態
 - (D) 情緒緊張

- () 6. 代謝相關脂肪肝病(MAFLD)的嚴重程度，與心血管事件風險呈現正相關者，何者除外？
- (A) 心肌梗塞
 - (B) 下肢靜脈曲張
 - (C) 心衰竭
 - (D) 心律不整
- () 7. 代謝症候群、第 2 型糖尿病(T2DM)、與非酒精性肝炎(NAFLD)/代謝相關脂肪肝病(MAFLD)共同的致病機轉為何？
- (A) 胰島素抵抗
 - (B) 敗血病
 - (C) 腎功能障礙
 - (D) 肌肉病變
- () 8. 根據 NCEP-ATPIII 的標準，以下 5 個異常只要符合 3 個或 3 個以上，即可診斷為代謝症候群，何者不正確？
- (A) 血壓偏高或使用降血壓藥物
 - (B) 空腹血糖偏高或使用降血糖藥物
 - (C) 空腹三酸甘油酯偏高或使用降三酸甘油酯藥物
 - (D) 高密度脂蛋白膽固醇偏高
- () 9. 與安慰劑相比，pioglitazone 的敘述，何者不正確？
- (A) 顯著增加體重
 - (B) 可降低血糖
 - (C) 可降低糖化血色素
 - (D) 可增高 insulin C peptide
- () 10. 有關腸道微菌失調與許多人體器官疾病發生有關，下列敘述何者不正確？
- (A) 影響肝臟澱粉與脂質代謝
 - (B) 使腸壁保護下降
 - (C) 抑制膽酸的產生
 - (D) 微菌相關代謝物，會促進脂質氧化與肝臟發炎

「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、評論(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： ^{23}P 、 ^{14}C 、 $[\text{T.}^{14}\text{C}]$ 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