

編號：CCMP97-RD-106

睡眠障礙治療藥物與安神類科學中藥處方 併用之副作用流行病學研究(2-2)

楊曜旭、陳保中、賴榮年、王恩南、李長興、吳建東、王榮德
台灣公共衛生學會

摘 要

有不少的文獻研究指出，安眠藥的使用會影響駕駛能力以及增加交通意外的發生率，但是併用西藥安眠藥與中藥其安全性如何？對於交通事件的發生率是否會增加或是減少，到目前為止未有證據充足的流行病學研究。本研究希望能對安眠類藥物與中藥合併使用與交通事故發生風險進行分析。

利用健保局申請由全民健康保險研究資料庫中 1998-2004 年的 100 萬健保抽樣檔中，所有健保承保資料檔（歸人檔）為母群體，作為研究材料。使用住院申報 ICD-9 診斷碼，共找到 12,929 個車禍的研究對象。找出車禍族群後，串連其門診用藥紀錄進行用藥分析研究。利用個案交叉研究設計的方式，我們挑選車禍前一天的藥物暴露作為個案組(case period)，再往回挑選車禍前 91 天、前 182 天、前 273 天當做對照時段(control period)，在個案時段與對照時段之間，間隔九十天的沖刷期(washout period)。利用 Conditional logistical regression model 去計算前一天的用藥與隔一天車禍之間的勝算比(odds ratio)，並且控制其他可能會引起嗜睡或是鎮靜的藥物。

在校正所有相關的危險因子之後，前一天服用酸棗仁湯、加味逍遙散、天王補心丹、柴胡加龍骨牡蠣湯與隔天交通事故住院之校正後勝算比及 95% 信賴區間分別是 1.01 (0.39-2.61)、1.45 (0.80-2.61)、1.32 (0.47-3.71) 與 1.90 (0.67-5.36)，並未達統計顯著意義。苯二酚及非苯二酚安眠藥與任一種科學中藥併用與隔天交通事故住院之校正後勝算比為 0.76 (0.39-1.51)，苯二酚及非苯二酚安眠藥或其他類安眠藥與任一種科學中藥併用之分析結果則為 0.84 (0.45-1.57)，也未達統計顯著意義。由於藥物暴露個案數並不多，對此結論仍需做進一步的驗證。

關鍵詞：安眠藥、中藥、中西藥併用、交互作用、車禍

Number: CCMP97-RD-106

The Pharmacoepidemiologic Analysis of the Potential Drug-herb Interaction between Finished Herbal Products and Conventional Medicines used in the Treatment of Insomnia (2-2)

Yao-Hus Yang, Pau-Chang Chen, Jung-Nien Lai, En-Nan Wang, Chang-Hsing Lee Chien-Tung Wu, Jung-Der Wang
Taiwan Public Health Association

ABSTRACT

Epidemiological studies indicated that prescriptions of hypnotics were associated with an increased risk of motor vehicle crash (MVC). In contrast, there was limited evidence on combine use of hypnotics and finished herbal products (FHP) one day before and the risk of MVC. The primary aim of this study is to determine whether the combined use of hypnotics and FHP one day before is associated with increased risk of MVC.

We identified 12,929 subjects ever hospitalized due to MVC from the data of 1,000,000 people randomly sampled from the reimbursement database of the National Health Insurance of Taiwan during 1998-2004. By case-crossover design, we selected the day before MVC as the case period and retrospectively 91st, 182nd, and 273rd days prior to the case period as the three control periods for each subject. Conditional logistical regression model were constructed to calculate the odds ratio of having MVC and combined use of hypnotics and FHP one day before after control of potential confounding by other risk factors, including age, gender, and other medications with suspected hypnotic effects.

After adjustment for related risk factors, the odds ratios (ORs) of having MVC for taking Suan-zao-ren-tang one day before was 1.01 (95% confidence interval (CI) 0.39-2.61), while that of Jia-wei-xiao-yao-san was 1.45 (95% CI 0.80-2.61). And those for taking Tian-wang-bu-xin-dan and Chai-hu-jia-long-gu-mu-li-tang one day before were 1.32 (95% CI 0.47-3.71) and 1.90 (95% CI (0.67-5.36), respectively. The ORs of combined use of FHP and benzodiazepines/ non-benzodiazepines or FHP and hypnotics were 0.76 (95% CI 0.39-1.51) and 0.84 (95% CI 0.45-1.57), respectively. However, with limited number of FHP and combined use with hypnotics, the result should be corroborated by more studies in the future.

Keywords: hypnotics, Chinese herb, drug-herb interaction, motor vehicle crash

壹、前言

在台灣，民眾同時使用中藥及西藥的情況相當普遍；根據之前 2004 年健保資料庫分析研究台灣地區民眾醫療使用情況，在 2004 這一年當中約有 28.1% 的人至少看過一次中醫，這些人平均的中醫門診次數為 4.69 次，而有使用中藥的病人當中有 53.6% 也同時服用西藥¹。由於台灣中西醫醫療體系雙軌並行，以及全民健保實施後醫療之可近性，民眾容易在非醫囑之情形下併用中西藥物，如此便可能導致交互作用的發生，此為一用藥安全上極需注意的焦點。鑒於國內中西藥併用的情況相當普遍，中西藥併用一直是中醫藥委員會這幾年來所著重的研究方向之一。

中西藥併用情況下，已知可能會造成產生藥物動力學(Pharmacokinetics)與藥物效力學(Pharmacodynamics)上的改變，由於國內外常用的中藥品項並不相同，因此國外目前對於中西藥併用的研究並不多，近年來的研究包含當歸與 Warfarin 併用引起 INR(international normalized ratio)過度增加²，丹參與 Warfarin 併用造成過度凝血反應³，麻黃與 Theophylline 併用造成高血壓⁴，人參造成類固醇的副作用加重等等⁵。不難發現，中西藥併用研究的重要性有逐步增加的趨勢。

失眠的定義是睡眠的質或量不足(inadequate quantity or quality of sleep)，病人有可能抱怨入睡困難或是無法維持睡眠的狀態⁶⁻⁷，嚴重的話有時甚至會伴隨焦慮、健忘等症狀出現。失眠也是所有睡眠問題中最普遍的，根據美國失眠的流行病學研究，近 1/3 的成年人一年中至少體驗過一次失眠，約 10% 的人長期被失眠所困擾⁸⁻¹²。

去年度分析的報告中呈現在 2002-2004 年這三年當中，台灣失眠族群人數不論是各年齡層或是不同性別都呈現增加的情況。而失眠的盛行率也是呈現逐年增加的情況，對女性而言盛行率也比男性來的高。失眠的盛行率也會隨著年齡的增加而增加，此現象也與美國的流行病學研究結果相似⁸。同時在 2002-2004 年二十萬抽樣歸人檔門診紀錄中，挑選出 17,765 次西醫門診主診斷紀錄與失眠症相符，其中有 1,535 次(8.6%)西醫門診用藥期間有與中醫門診用藥併用的情況。

有不少的文獻研究指出，安眠藥的使用會影響駕駛能力以及增加交通意外的發生率¹³⁻¹⁸，但是併用西藥安眠藥與中藥其安全性如何？對於交通事件的發生率是否會增加或是減少，到目前為止未有證據充足的流行病學研究。本研究希望能對安眠類藥物與中藥合併使用風險進行分析。在台灣，全民健康保險至 2000 年的納保率達到 96.16%¹⁹，可以說是包含了台灣地區絕大部份的民眾，由健保資料庫所構成的全民健康保險研究資料庫也是目前世界上最大的最完整的就醫資料庫之一，根據健保局 2002 年門診醫療的

申報狀況，其中中醫就醫件數高達健保總申報件數的 9%²⁰。

使用健保資料庫這類的電腦化資料庫有四項優點，包括了藥物使用資料完整、資料數目大、相對於問卷調查來的便宜、沒有回憶誤差(recall bias)，同時台灣的健保資料庫也是全世界唯一同時具有中醫與西醫門診用藥的資料庫，對於分析中西藥併用安全性而言，健保資料庫可謂是一個最佳的資料來源。

貳、材料與方法

一、資料來源：

向國衛院申請由全民健康保險研究資料庫中 1997-2004 年的一百萬抽樣歸人檔所有健保承保資料檔為母群體，作為研究材料。抽樣歸人檔是以中央健保局所提供的 2000 年承保資料檔保險對象為抽樣母群體，從所有投保人中，挑選出具有代表性((性別、年齡以及平均投保金額)的族群，擷取其各年度所有就醫資料建置而成。此抽樣檔所使用的歸人檔為 1997 年至 2004 年的資料，包含了 1.承保資料檔、2.門診處方及治療明細檔(CD)、3.門診處方醫令明細檔(OO)、4.住院醫療費用清單明細檔(DD)、5.住院醫療費用醫令明細檔(DO)、6.特約藥局處方及調劑明細檔(GD)、7.特約藥局處方調劑醫令明細檔(GO)。西藥的研究品項是對照健保局網站上所提供之全民健康保險西藥用藥品項表所提供相關西藥用藥品項號碼。中藥用藥品項則是根據中醫藥委員會多年來在網站上公告所提供之藥證資料。

二、缺失資料的處理

因為本研究只使用健保資料庫且健保資料庫的 ID 碼均已經過重新編碼處理無法與其他資料庫聯結，故對於缺失資料無法由其他資料庫的資料加以補足，在進行統計時對於部分缺失或錯誤資料只能以不計入的原則處理。

三、資料分析：

(一)車禍族群的選取

本研究主要是利用 1998-2004 年一百萬抽樣歸人檔的住院醫療費用清單明細檔(DD)選取車禍族群。主要是利用住院醫療費用清單明細檔中的住院診斷，是否因為車禍住院這兩個變項來選取車禍的族群。選取標準主要有三個：

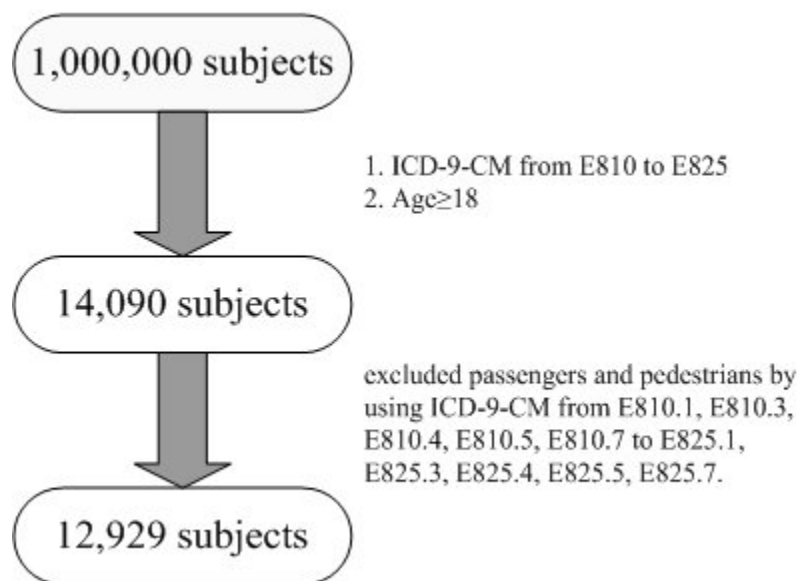
第一、住院診斷為國際疾病分類診斷碼第 9 版(International Classification of Disease, 9th Revision, Clinical Modification, ICD-9-CM)中的 E810 -E825(表一)。

第二、病人住院時年齡大於或等於十八歲以上者。

第三、是否因為車禍住院的變項為 Y。

上述三個選取標準皆符合者，才會被列入分析對象。如果不是因為車禍住院的變項為缺失資料，即使住院診斷符合上述診斷標準亦不列入分析。若有兩次或是兩次以上因車禍而住院者，只將第一次住院納入分析，總共挑選出了 14,090 個案例。為了更準確推論因果關係，我們利用 ICD-9 診斷碼中的第四碼(E810.1, E810.3, E810.4, E810.5, E810.7~E825.1, E825.3, E825.4, E825.5 and E825.7)，來排除乘客與行人。扣除乘客與行人後，最後共有 12,929

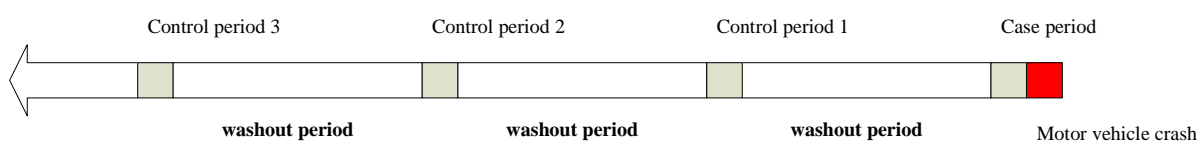
個案例納入分析，相關選取流程圖如圖一所示。



圖一、車禍個案選取流程圖

(二) 病例交叉(Case-crossover)研究設計

本研究採用病例交叉(Case-crossover)研究設計的方式來進行²¹，而病例交叉研究設計原理是利用個案發生事故前某段時間內的暴露當作個案時段(case period)，在利用同一個人在不同時間內的暴露當作對照時段(control period)，藉此來比較個案時段與對照時段中藥物暴露有何不同。本研究依照一比三的比例以車禍前一天的藥物為個案時段，並且往回挑選三組對照時段。



圖二、病例交叉研究設計之示意圖

個案時段與對照時段之間隔著沖刷期(washout period)，而沖刷期的意義是為了避免同一次的處方用藥，同時在個案時段與對照時段中被納入計算暴露，當有這種情形發生時，則會低估該藥物所造成的效應¹⁶，而合適的沖刷期可以將此情況降至最低，此次分析所挑選的沖刷期為 90 天。

(三) 藥物使用分析

挑選出車禍族群之後，利用健保資料庫中門診處方及治療明細檔(CD)、門診處方醫令明細檔(OO)，再與健保局網站上所提供之全

民健康保險西藥用藥品項號碼以及中醫藥委員會所提供之中藥藥證資料做串連。依照病例交叉研究設計，觀察車禍族群發生車禍前一天、前九十天、前一百八十二天、前兩百七十三天各有何種藥物暴露。

西藥方面我們挑選了可能會引起嗜睡或是鎮靜的藥物^{15,22-24}，並且根據國際通用的解剖、治療和化學分類法(Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification)分為八類來進行評估，分別是苯二酚及非苯二酚安眠藥(benzodiazepines and non-benzodiazepines)、其他類安眠藥(other sedatives/hypnotics)、抗痙攣藥(anticonvulsants)、抗憂鬱藥(antidepressants)、其他精神作用藥物(other psychoactive drugs)、中樞型肌肉鬆弛劑(centrally-acting muscle relaxants)、鴉片類止痛藥(opioid analgesics)、抗組織胺(and antihistamines)。中藥方面，我們跟據上年度的報告，挑選出中醫師最常用來治療失眠的的四個中醫方劑；酸棗仁湯、加味逍遙散、天王補心丹、柴胡加龍骨牡蠣湯。並且對上述中西醫藥物評估其前一天使用是否會增加隔天車禍住院發生率。

苯二酚安眠藥這一類的藥物，在依照半衰期長短在分為兩類，半衰期大於或等於二十四小時則歸類為長半衰期苯二酚(chlordiazepoxide、cloxazolam, diazepam、flurazepam、medazepam、nordazepam、potassium clorazepate、oxazolam)，反之則歸類為短半衰期苯二酚(alprazolam、bromazepam、brotizolam、clobazam、estazolam, fludiazepam、flunitrazepam、lorazepam、lormetazepam、midazolam、nitrazepam、oxazepam、temazepam、triazolam)。非苯二酚則分成 zopiclone、zolpidem。另外，進一步分析安眠類藥物與中藥併用時，與隔天車禍住院之相關性。

(四)統計分析

本研究利用 conditional logistic regressions model 來計算藥物使用與隔天交通事故住院之勝算比及 95%信賴區間，所有的運算與統計分析都是用 SAS 9.1 版(SAS Institute Inc. Cary, NC)所完成。

參、結果

一、車禍族群的分析

從健保資料庫 1998-2004 一百萬抽樣歸人檔中，我們利用住院醫療費用清單明細檔挑選車禍住院相關的個案，最後總共挑選出了 12,929 個人。表一為此次納入分析之車禍族群基本資料，其中以男性佔了約 62%，接近五分之三的個案介於年齡 18 歲至 45 歲之間。這些個案在車禍發生的前一年內，有約 27% 的人曾經使用過苯二酚或是新一代的非苯二酚安眠藥。而車禍發生的時間在星期六與星期日的比例較低，而發生在星期一跟星期五的比例比較高。(見表二)

二、藥物使用與車禍事件

車禍族群用藥與交通事故相關性之分析結果分別列於表三、表四。表三列出了苯二酚及非苯二酚安眠藥、其他類安眠藥、抗痙攣藥、抗憂鬱藥、其他精神作用藥物、中樞型肌肉鬆弛劑、鴉片類止痛藥、抗組織胺這八類西藥與酸棗仁湯、加味逍遙散、天王補心丹、柴胡加龍骨牡蠣湯這四種中藥的使用，與隔天因交通事故住院之勝算比及 95% 信賴區間。前一天服用酸棗仁湯、加味逍遙散、天王補心丹、柴胡加龍骨牡蠣湯與隔天交通事故住院之校正後勝算比及 95% 信賴區間分別是 1.01 (0.39-2.61)、1.45 (0.80-2.61)、1.32 (0.47-3.71) 與 1.90 (0.67-5.36)，並未達統計顯著意義。

相較之下，其他八類可能會引起嗜睡或是鎮靜的西藥而言，除了其他精神作用藥物、鴉片類止痛藥與抗組織胺以外，其餘苯二酚及非苯二酚安眠藥、其他類安眠藥、抗痙攣藥、抗憂鬱藥與中樞型肌肉鬆弛劑的前一天使用與隔天交通事故住院之校正後勝算比及 95% 信賴區間均達統計顯著意義。將苯二酚及非苯二酚安眠藥另外再分類為長半衰期苯二酚，短半衰期苯二酚、zopiclone、zolpidem 四組進行分析，也均達統計顯著意義。

安眠類藥物與中藥合併使用之分析結果呈現於表四。其中苯二酚及非苯二酚安眠藥與任一種科學中藥併用與隔天交通事故住院之校正後勝算比為 0.76 (0.39-1.51)，苯二酚及非苯二酚安眠藥或其他類安眠藥與任一種科學中藥併用之分析結果則為 0.84 (0.45-1.57)，均未達統計顯著意義，但個案數有限。

肆、討論

除了藥物暴露以外，會影響車禍的變因有很多，包括了個人駕駛習慣、健康狀態等²⁵⁻²⁷。如果利用利用健保資料庫這類的電腦化資料，並沒有辦法完全獲得這方面的資訊，不過我們可以透過病例交叉研究設計的方式來克服這方面的問題。病例交叉研究設計的精隨就是「個案本身就是最佳的對照組」²⁸，我們挑選同一個病人交通事故前一天的藥物當作個案時段，再往回選取前九十天、前一百八十二天、前兩百七十三天當對照時段。換句話說就是我們比較個案車禍前一天的藥物暴露，與車禍前九十天、前一百八十二天、前兩百七十天的藥物暴露來做比較。由於對照時段與個案時段都是來自於同一個人，因此個人駕駛習慣、健康狀態等由健保資料庫無法完全獲得的資訊，就可以透過病例交叉研究設計的方式來控制。

表二中可以知道，車禍發生的時間在星期六與星期日的比例較低，而發生在星期一跟星期五的比例比較高。這有可能是由於週間與週末的駕駛頻率或是生活型態不同所引起。因此在挑選對照時段時，我們特地在個案時段與對照時段之間，間隔著九十天的沖刷期，這樣選取對照時段的方式有兩個優點，第一、對照時段與個案時段是會是同一個週間或是週末的日子，如此我們便可以將週間與週末的駕駛頻率或是生活型態不同這個變因加以控制。第二、安眠類藥物的平均處方時間為 11.7 ± 10.4 天，且沒有處方時間超過九十天。因此九十天的沖刷期可以避免同一次的處方用藥，同時在個案時段與對照時段中被納入計算暴露，進而低估該藥物所造成的效應。

酸棗仁湯功能補虛養血，養血清熱，除煩安神，主治虛勞虛煩不得眠，心悸盜汗，怔忡恍惚，夜以不安，頭目眩暈，咽乾口燥。加味逍遙散功能疏肝解鬱，清熱養血，除了能應用在治療更年期症候群以外^{29,30}，更可以藉由舒緩情緒而達到安眠的目的。天王補心丹功能滋陰養血，補心安神。可以用來治療心腎不交、思慮過度、陰虧血少、健忘、虛煩心悸、少寐神疲、大便乾燥、口舌生瘡、舌紅苔少、脈細數等³¹。柴胡加龍骨牡蠣湯具有鎮驚安神之功，容易受驚、興奮、心悸、多夢，且有便秘傾向而無法入睡時，經常使用本方來治療，此四方都是中醫治療失眠常用的方劑。

相較於其他可能會引起嗜睡或是鎮靜的西藥而言，前一天服用酸棗仁湯、加味逍遙散、天王補心丹、柴胡加龍骨牡蠣湯與隔天交通事故住院之校正後勝算比及 95% 信賴區間分別是 1.01 (0.39-2.61)、1.45 (0.80-2.61)、1.32 (0.47-3.71) 與 1.90 (0.67-5.36)，並未達統計顯著意義。苯二酚及非苯二酚安眠藥與任一種科學中藥併用與隔天交通事故住院之校正後勝算比為 0.76 (0.39-1.51)，苯二酚及非苯二酚安眠藥或其他類安眠藥與任一種科學中藥併用之分析結果則為 0.84 (0.45-1.57)，也均未達統計顯著意義。西藥方面，先

前就有研究指出其苯二酚及非苯二酚安眠藥、其他類安眠藥、抗痙攣藥、抗憂鬱藥與中樞型肌肉鬆弛劑可能都會增加車禍發生的危險性，在我們的研究中也發現了相同的結果，此結果也對病例交叉研究設計提供了正確性的驗證。由於加味逍遙散、天王補心丹、酸棗仁湯、柴胡加龍骨牡蠣湯這四個方劑與安眠類藥物併用中藥的暴露個案數並不多，因此雖說藥物暴露與隔天交通事故住院之校正後勝算比未達統計顯著意義，我們對此結論仍要抱持保留的態度，未來仍需進一步驗證。

此研究有四個限制，第一、我們只分析有車禍住院的個案，其他發生車禍但是沒有住院較輕微的個案，並未納入分析，因此可能會對於車禍傷勢比較輕微的個案造成低估。第二、無法得知車禍事故的肇事責任歸屬，也就是說不知道車禍住院的個案是被撞的或是撞人的。服用可能會引起嗜睡或是鎮靜的藥物，會造成反應時間延長，往往無法對突發的狀況做合適的反應，因此不論其肇事責任歸屬，都有可能造成車禍發生的危險性增加。第三、健保資料庫上只可以得到病人拿藥的紀錄，但是無法得知病人是否真的有服用藥物。由於個案數夠多，因此我們假設這種情況會因隨機性錯誤分類(random misclassification)而不影響到分析結果。第四、從健保資料庫我們不知道個案的駕駛習慣與健康狀態，由於我們是使用病例交叉研究設計，且個案時段與對照時段挑選的時間相差不到一年，因此駕駛習慣與健康狀態並不會有太大的改變。透過這樣的研究設計方式，我們可以控制駕駛習慣與健康狀態等干擾因子(confounding factor)。

伍、結論與建議

在華人的世界裡，中藥用來治療各種疾病已經數千年。美國當地，草藥的使用在一般族群中，在過去十年內的使用增加了五倍而到達 12.5%³²，最近美國一項研究顯示處方藥物使用者，其中有 16% 會使用草藥製品³³，但是卻只有小於 40% 的草藥使用者會告訴他的醫師，大多數醫師對於可能潛在的草藥-西藥的交互作用的風險並不清楚。在台灣由於健保制度同時給付中西藥，所以台灣地區民眾同時併用中藥跟西藥的情形十分普遍。在目前的情況下，對於中藥的安全性仍缺乏有系統的評估，不但會使中藥發展受到限制³⁴，更無法保障民眾用藥的安全。因此，進行符合實證醫學證據的中藥安全性研究，可以讓中藥使用的安全性不再停留在古籍的記載上，更讓其安全性更為確立³⁵。本研究雖說未發現安眠類藥物與中藥合併使用會增加交通事故的危險性，但是由於個案數並不多我們對此結論仍要抱持保留的態度，未來或許可以利用專案申請的方式，向國家衛生研究院申請所有車禍住院個案的用藥紀錄來做進一步的驗證。

誌謝

本研究計畫承蒙行政院衛生署中醫藥委員會計畫編號CCMP97-RD-106 提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

陸、參考文獻

1. Hsieh SC, Lai JN, Lee CF, Hu FC, Tseng WL, Wang JD. The prescribing of Chinese herbal products in Taiwan: a cross-sectional analysis of the national health insurance reimbursement database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008 June; 17(6):609-19.
2. Page RL. 2nd, Lawrence JD. Potentiation of warfarin by dong quai. *Pharm- aotherapy* 1999 19(7): 870-6.
3. Chati TY. Interaction between warfarin and danshen (*Salvia miltiorrhiza*). *Ann Pharmacother* 2001; 35(4): 501-4.
4. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001; 61(15): 2163-75.
5. Coon JT, Ernst E. Panax ginseng: a systematic review of adverse effects and drug interactions. *Drug Saf* 2002; 25(5): 323-44.
6. Sateia, MJ, Nowell, PD. Insomnia. *Lancet* 2004; 364: 1959-73.
7. Silber, MH. Clinical practice. Chronic insomnia. *N Engl J Med* 2005; 353: 803-10.
8. Ford, DE, Kamerow, DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders: An opportunity for prevention? *JAMA* 1989; 262: 1479-84.
9. Bixler, EO, Kales, A, Soldatos, CR, et al. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 1257-62.
10. Gallup Organization. *Sleep in America: A National Survey of US Adults.* National Sleep Foundation, Princeton, NJ, 1991.
11. Hohagen, F. Nonpharmacological treatment of insomnia. *Sleep* 1996; 19: S50.
12. Mellinger, GD, Balter, MB, Uhlenhuth, EH. Insomnia and its treatment: Prevalence and correlates. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 225-32.
13. Gustavsen I., Bramness J.G., Skurtveit S., Engeland A., Neutel I., Morland J., Road Traffic Accident Risk Related to Prescriptions of the Hypnotics Zopiclone, Zolpidem, Flunitrazepam and Nitrazepam, *Sleep Medicine*; (in press, corrected proof).
14. Neutel C.I., Risk of Traffic Accident Injury after a Prescription for a Benzodiazepine, *Annals of Epidemiology*, 1995; 5(3): 239-44.
15. Hemmelgarn B., Suissa S., Huang A., Boivin J.F., Pinard G., Benzodiazepine Use and the Risk of Motor Vehicle Crash in the Elderly. *J Am Med Assoc*, 1997; 278(1): 27-31.

16. Barbone F., McMahon A.D., Davey P.G., et al., Association of Road Traffic Accidents with Benzodiazepine Use, *Lancet*, 1998; 352(9137): 1331-6.
17. Neutel I., Benzodiazepine-related Traffic Accidents in Young and Elderly Drivers. *Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental*; 1998: S115-23.
18. Engeland A., Skurtveit S., Morland J., Risk of Road Traffic Accidents Associated with the Prescription of Drugs: A Registry-based Cohort Study, *Annals of Epidemiology*, 2007; 17(8): 597-602.
19. Bureau of National Health Insurance: 2002 National Health Insurance Annual Statistical Report Taipei; 2003
20. Department of Health T. Health and national health insurance annual statistics in Taiwan. Available at: <http://www.doh.gov.tw/statistic/index.htm> Accessed May 16, 2005
21. Maclure M., The Case-crossover Design: A Method for Studying Transient Effects on the Risk of Acute Events, *American Journal of Epidemiology*, 1991; **133**(2): 144-53.
22. Verster JC, Volkerts ER. Antihistamines and driving ability: evidence from on-the-road driving studies during normal traffic. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2004 Mar;92(3):294-303;
23. Rapoport MJ, Banina MC. Impact of psychotropic medications on simulated driving: a critical review. *CNS Drugs*. 2007;21(6):503-19.
24. Verster JC, Veldhuijzen DS, Volkerts ER. Residual effects of sleep medication on driving ability. *Sleep Med Rev*. 2004 Aug;8(4):309-25.
25. Lefrancois R., D'Amours M., Exposure and Risk Factors among Elderly Drivers: A Case-control Study, *Accid Anal Prev*, 1997; 29(3): 267-75.
26. Guibert R., Duarte-Franco E., Ciampi A., Potvin L., Loiselle J., Philibert L., Medical Conditions and the Risk of Motor Vehicle Crashes in Men, *Arch Fam Med*, 1998; 7(6): 554-8.
27. McGwin G., Jr., Sims R.V., Pulley L., Roseman J.M., Relationships among Chronic Medical Conditions, Medications and Automobile Crashes in the Elderly: A Population-based Case-control Study, *Am J Epidemiol*, 2000; 152(5): 424-31.
28. Rothman, K.J. and Greenland, S. *Modern epidemiology*. 2nd edition, U.S.A.: Lippincott - Raven, Philadelphia, 1998: 111-2.
29. Chen, L.C., et al., A pilot study comparing the clinical effects of Jia-Wey Shiau-Yau San, a traditional Chinese herbal prescription, and a continuous

- combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with climacteric symptoms. *Maturitas*, 2003. **44**(1): p. 55-62.
30. Lai, J.N., et al., Finished herbal product as an alternative treatment for menopausal symptoms in climacteric women. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2005. **11**(6): p. 1075-84.
31. 孫伯玉編著，方劑學，國立編譯館出版，台北，p325，1988。
32. Kessler RC, Davis RB, Foster DF et al. Long-term trends in the use of complementary and alternative medical therapies in the United States. *Ann Intern Med* 2001;135(4):262-8.
33. Kaufman D.W., Kelly J.P., Rosenberg L., Anderson T.E., Mitchell A.A. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA* 2002; 287: 337-44.
34. Ueng TH, Kang JJ, Wang HW, Lin PC An overview of the toxicology of commonly used traditional Chinese medicine. *J. Food Drug Anal* 1997; 5:241-63
35. Bensoussan A, Myers SP, Drew AK, et al. Development of a Chinese herbal medicine toxicology database. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40(2):159-67

柒、圖、表

表一、國際疾病分類診斷碼第 9 版中與交通事故相關代碼

ICD-code	英文名稱
E821	*Nontraffic accident involving other off-road motor vehicle
E8210	Nontraffic accident involving other off-road motor vehicle, driver of motor vehicle other than motorcycle
E8211	Nontraffic accident involving other off-road motor vehicle, passenger in motor vehicle other than motorcycle
E8212	Nontraffic accident involving other off-road motor vehicle, motorcyclist
E8213	Nontraffic accident involving other off-road motor vehicle, passenger on motorcycle
E8214	Nontraffic accident involving other off-road motor vehicle, occupant of streetcar
E8215	Nontraffic accident involving other off-road motor vehicle, rider of animal; occupant of animal-drawn vehicle
E8216	Nontraffic accident involving other off-road motor vehicle, pedal cyclist
E8217	Nontraffic accident involving other off-road motor vehicle, pedestrian
E8218	Nontraffic accident involving other off-road motor vehicle, other specified person
E8219	Nontraffic accident involving other off-road motor vehicle, unspecified person
E822	*Other motor vehicle nontraffic accident involving collision with moving object
E8220	Other motor vehicle nontraffic accident involving collision with moving object, driver of motor vehicle other than motorcycle
E8221	Other motor vehicle nontraffic accident involving collision with moving object, passenger in motor vehicle other than motorcycle
E8222	Other motor vehicle nontraffic accident involving collision with moving object, motorcyclist
E8223	Other motor vehicle nontraffic accident involving collision with moving object, passenger on motorcycle
E8224	Other motor vehicle nontraffic accident involving collision with moving object, occupant of streetcar
E8225	Other motor vehicle nontraffic accident involving collision with moving object, rider of animal; occupant of animal-drawn vehicle
E8226	Other motor vehicle nontraffic accident involving collision with moving object, pedal cyclist
E8227	Other motor vehicle nontraffic accident involving collision with moving object, pedestrian
E8228	Other motor vehicle nontraffic accident involving collision with moving object, other specified person
E8229	Other motor vehicle nontraffic accident involving collision with moving object, unspecified person
E823	*Other motor vehicle nontraffic accident involving collision with stationary object
E8230	Other motor vehicle nontraffic accident involving collision with stationary object, driver of motor vehicle other than motorcycle
E8231	Other motor vehicle nontraffic accident involving collision with stationary object, passenger in motor vehicle other than motorcycle
E8232	Other motor vehicle nontraffic accident involving collision with stationary object, motorcyclist
E8233	Other motor vehicle nontraffic accident involving collision with stationary object, passenger on motorcycle
E8234	Other motor vehicle nontraffic accident involving collision with stationary object, occupant of streetcar

E8235	Other motor vehicle nontraffic accident involving collision with stationary object, rider of animal; occupant of animal-drawn vehicle
E8236	Other motor vehicle nontraffic accident involving collision with stationary object, pedal cyclist
E8237	Other motor vehicle nontraffic accident involving collision with stationary object, pedestrian
E8238	Other motor vehicle nontraffic accident involving collision with stationary object, other specified person
E8239	Other motor vehicle nontraffic accident involving collision with stationary object, unspecified person
E824	*Other motor vehicle nontraffic accident while boarding and alighting
E8240	Other motor vehicle nontraffic accident while boarding and alighting, driver of motor vehicle other than motorcycle
E8241	Other motor vehicle nontraffic accident while boarding and alighting, passenger in motor vehicle other than motorcycle
E8242	Other motor vehicle nontraffic accident while boarding and alighting, motorcyclist
E8243	Other motor vehicle nontraffic accident while boarding and alighting, passenger on motorcycle
E8244	Other motor vehicle nontraffic accident while boarding and alighting, occupant of streetcar
E8245	Other motor vehicle nontraffic accident while boarding and alighting, rider of animal; occupant of animal-drawn vehicle
E8246	Other motor vehicle nontraffic accident while boarding and alighting, pedal cyclist
E8247	Other motor vehicle nontraffic accident while boarding and alighting, pedestrian
E8248	Other motor vehicle nontraffic accident while boarding and alighting, other specified person
E8249	Other motor vehicle nontraffic accident while boarding and alighting, unspecified person
E825	*Other motor vehicle nontraffic accident of other and unspecified nature
E8250	Other motor vehicle nontraffic accident of other and unspecified nature, driver of motor vehicle other than motorcycle
E8251	Other motor vehicle nontraffic accident of other and unspecified nature, passenger in motor vehicle other than motorcycle
E8252	Other motor vehicle nontraffic accident of other and unspecified nature, motorcyclist
E8253	Other motor vehicle nontraffic accident of other and unspecified nature, passenger on motorcycle
E8254	Other motor vehicle nontraffic accident of other and unspecified nature, occupant of streetcar
E8255	Other motor vehicle nontraffic accident of other and unspecified nature, rider of animal; occupant of animal-drawn vehicle
E8256	Other motor vehicle nontraffic accident of other and unspecified nature, pedal cyclist
E8257	Other motor vehicle nontraffic accident of other and unspecified nature, pedestrian
E8258	Other motor vehicle nontraffic accident of other and unspecified nature, other specified person
E8259	Other motor vehicle nontraffic accident of other and unspecified nature, unspecified person

表二、健保資料庫一百萬人隨機抽樣 1998-2004 年間車禍住院個案者之特性

特性	個案數 (%)
性別	
男性	7,971 (61.7%)
女性	4,958 (38.3%)
年齡	
18-45 歲	7,601 (58.8%)
46-64 歲	3,698 (28.6%)
≥65 歲	1,630 (12.6%)
車禍發生時間	
星期日	1,544 (12.0%)
星期一	2,033 (15.7%)
星期二	1,903 (14.7%)
星期三	1,860 (14.4%)
星期四	1,843 (14.3%)
星期五	1,973 (15.3%)
星期六	1,773 (13.7%)
車禍發生前一年內是否有服用苯二酚及非苯二酚安眠藥	
0 天	9,449 (73.1%)
1~28 天	2,208 (17.1%)
29~56 天	356 (2.8%)
57~84 天	172 (1.3%)
>84 天	744 (5.8%)
總和	12,929

表三、加味逍遙散、天王補心丹、酸棗仁湯、柴胡加龍骨牡蠣湯、苯二酚及非苯二酚安眠藥、其他類安眠藥、抗痙攣藥、抗憂鬱藥、其他精神科藥物、中樞型肌肉鬆弛劑、鴉片類止痛藥、抗組織胺使用與隔天交通事故住院之勝算比及 95% 信賴區間。

	藥物暴露 個案數	粗勝算比 (Crude Odds Ratio)	校正後勝算比* (Adjusted Odds Ratio)
加味逍遙散	19	1.62 (0.91-2.85)	1.45 (0.80-2.61)
天王補心丹	7	1.68 (0.64-4.40)	1.32 (0.47-3.71)
酸棗仁湯	7	1.24 (0.51-3.04)	1.01 (0.39-2.61)
柴胡加龍骨牡蠣湯	7	2.04 (0.75-5.56)	1.90 (0.67-5.36)
苯二酚及非苯二酚安眠藥	721	1.70 (1.50-1.93)	1.51 (1.32-1.72)
長半衰期苯二酚	149	1.54 (1.22-1.94)	1.32 (1.04-1.68)
短半衰期苯二酚	558	1.59 (1.38-1.83)	1.38 (1.19-1.60)
Zolpidem	87	2.18 (1.52-3.12)	1.89 (1.31-2.72)
Zopiclone	36	2.11 (1.23-2.65)	1.81 (1.03-3.16)
其他類安眠藥	92	2.40 (1.79-3.22)	2.24 (1.66-3.02)
抗痙攣藥	123	1.87 (1.37-2.54)	1.45 (1.06-2.00)
抗憂鬱藥	183	1.93 (1.48-2.53)	1.36 (1.02-1.80)
其他精神作用藥物	112	1.83 (1.31-2.55)	1.36 (0.96-1.93)
中樞型肌肉鬆弛劑	363	2.34 (2.02-2.72)	2.20 (1.89-2.56)
鴉片類止痛藥	9	3.09 (1.03-9.23)	2.80 (0.91-8.63)
抗組織胺	389	0.99 (0.87-1.12)	0.93 (0.82-1.06)

*與加味逍遙散、天王補心丹、酸棗仁湯、柴胡加龍骨牡蠣湯、其他八類西藥進行校正

表四、苯二酚及非苯二酚安眠藥或其他類安眠藥與科學中藥並用與隔天交通事故住院之勝算比及 95%信賴區間

	藥物併用暴露個案數	粗勝算比 (Crude Odds Ratio)	校正後勝算比 (Adjusted Odds Ratio)
苯二酚及非苯二酚安眠藥與任一種科學中藥併用	13	1.06 (0.54-2.07)	0.76 (0.39-1.51)
苯二酚及非苯二酚安眠藥或其他類安眠藥與任一種科學中藥併用	16	1.22 (0.66-2.25)	0.84 (0.45-1.57)

附表一、車禍前一天各類中藥暴露個案數

單方	藥物暴露個案數	複方	藥物暴露個案數
夜交藤	1	酸棗仁湯	7
酸棗仁	3	加味逍遙散	19
茯神	5	天王補心丹	7
合歡皮	1	柴胡加龍骨牡蠣湯	7
丹參	19	甘麥大棗湯	2
遠志	4	溫膽湯	2
柏子仁	4	歸脾湯	4
牡蠣	7	龍膽瀉肝湯	13
葛根	11	知柏地黃丸	8
香附	11	六味地黃丸	12

附表二、安神類中藥暴露與隔天交通事故住院之勝算比及 95%信賴區間

	藥物暴露個案數	粗勝算比 (Crude Odds Ratio)	校正後勝算比* (Adjusted Odds Ratio)
加味逍遙散	19	1.62 (0.91-2.85)	1.55 (0.87-2.74)
天王補心丹	7	1.68 (0.64-4.40)	1.68 (0.64-4.41)
酸棗仁湯	7	1.24 (0.51-3.04)	1.22 (0.50-3.01)
柴胡加龍骨牡蠣湯	7	2.04 (0.75-5.56)	2.09 (0.76-5.71)
溫膽湯	2	4.36 (0.37-51.1)	4.36 (0.37-51.1)
歸脾湯	4	2.40 (0.65-8.94)	2.52 (0.68-9.44)
夜交藤	1	0.22 (0.03-1.71)	0.22 (0.03-1.69)
酸棗仁	3	1.13 (0.30-4.25)	1.12 (0.30-4.25)
茯神	5	3.00 (0.78-11.49)	2.83 (0.71-11.25)
合歡皮	1	0.43 (0.05-3.49)	0.41 (0.05-3.29)
遠志	4	2.00 (0.57-7.09)	2.14 (0.60-7.61)
柏子仁	4	3.47 (0.76-15.83)	2.10 (0.41-10.83)
牡蠣	7	1.52 (0.55-4.17)	1.50 (0.54-4.14)

*與他其類西藥進行校正