

編號：CCMP95-TP-016

# 全國透析病人透析前腎毒性 中西藥處方之分析研究

王榮德  
台灣大學

## 摘 要

比利時的馬兜鈴酸腎病變後，全球世界各地，陸續發生類似之中藥腎病變，及導致之腎泌尿道癌，更加確認馬兜鈴酸腎病變及致癌性。雖然含馬兜鈴、天仙藤、青木香、廣防己、關木通等五種中藥材之方劑於 2003 年 11 月 04 日公告禁用及註銷相關藥品許可證，但是過去使用是否導致腎病，是值得關切的問題。所以本研究目標為協助中醫藥委員會，利用健保資料檔的分析，針對其所列出之研究標的中藥（單味藥及複方）在控制可疑腎毒性西藥之變因下進行探討，以分析上述藥是否會導致末期腎病及腎泌尿道癌。

本研究的設計是利用健保資料檔，採用回溯性的研究法分析全國透析（洗腎）病人透析前及發生腎泌尿道癌前使用研究標的中藥（含細辛、馬兜鈴、天仙藤、防己、木通、木香中藥或方劑之科學中藥）及腎毒性西藥的情形，以末期腎病（洗腎）或腎泌尿道癌發生為結果，進行個案對照分析統計。並且納入年齡、性別、糖尿病、高血壓等變項再分析這些決定因子的勝算比。

扣除 1997 年 1 月以前申請重大傷病證明患者及資料不完全者，得到有洗腎或腎泌尿道癌患者有 77,606 人，男性偏多（女性 34%；男性 66%；平均年齡  $65.6 \pm 13.9$  歲），其中包括洗腎患者 58,120 人及腎泌尿道癌患者 20,171 人。洗腎患者新發生腎泌尿道癌患者則有 687 人。經分析，發現洗腎患者比全民有較高的腎泌尿道癌發生率（標準化發生率比 standardized incidence ratio, SIR 21.69），女性比男性更明顯（女性 SIR 35.49；男性 SIR 13.92），依年齡來分，以 20 歲至 50 歲更為明顯（20-29 歲 SIR 30.39；30-39 歲 SIR 32.88；40-49 歲 SIR 19.21）。在末期腎病（洗腎）個案對照研究，個案組（1997 年 8 月以後全

國所有新洗腎患者)有 39,002 人,對照組(20 萬抽樣歸人檔名單扣除洗腎患者或腎泌尿道癌患者)有 197,367 人,使用多變數羅吉式迴歸(multi-variate logistic regression)來加以控制年齡、性別、高血壓、糖尿病變因,發現木通大於 100 克及防己大於 100 克有較高的勝算比(odds ratio, OR)(木通 OR 1.7 ; 防己 1.3),於年齡、性別分層分析,發現木通大於 100 克於女性各年齡層(OR 1.5-2.5)及 30-50 歲男性(OR 1.5)皆有較高的勝算比。於腎泌尿道癌個案對照研究,個案組(1997 年 8 月以後全國所有新發生腎泌尿道癌患者)有 18,112 人,對照組如上述有 197,367 人,發現木通大於 100 克(OR 1.2)有較高的勝算比。於年齡、性別分層分析,發現木通大於 100 克於 30-50 歲女性(OR 2.2)及防己大於 100 克於 30-50 歲男性(OR 3.0)有較高的勝算比。

本研究發現在 1997 至 2002 年間,若是服用木通或防己累積劑量大於 100 克科學中藥,於特定族群,可能會導致末期腎病或腎泌尿道癌的發生增加,可能是因為混誤用到馬兜鈴科的木通或防己。因此建議政府除了繼續維持 GMP 中藥廠控管品質,也應該時常管制抽檢民間中藥或不明來源藥物是否含有馬兜鈴酸,以確保全民的健康。

關鍵詞：非類固醇消炎藥、末期腎病、腎泌尿道癌、細辛、馬兜鈴、天仙藤、廣防己、關木通、青木香

Number: CCMP95-TP-016

# **The Analysis of the Suspected Nephrotoxic Prescriptions of Western Medicines and Chinese Herbs Before Dialysis in all Dialysis Patients in Taiwan**

Jung-Der Wang

National Taiwan University

## **ABSTRACT**

Nephropathy resulting from taking Chinese herbs containing aristolochic acid (AA) has been documented by human and animal studies. The National Health Insurance (NHI) system of Taiwan has, since 1996, regularly reimbursed patients for Chinese herbal products prescribed by Chinese medicine doctors. The objective of the project is to determine if prescriptions of suspected nephrotoxic western medicines and Chinese herbs may lead to end stage renal disease (ESRD) and urinary tract cancer (UTC).

The registries for patients with ESRD and UTC in the reimbursement database of catastrophic illnesses from NHI (National Health Insurance) in Taiwan during 1997 – 2002 were collected as the cases, while a systematic random sample of 200,000 people would be used as controls after excluding patients with kidney diseases or cancer. Detailed data of prescriptions of Western medicines (including non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and aminoglycosides), and Chinese herbs suspected to contain or adulterated with aristolochic acid (Ma-Dou-Ling, Tian-Xian-Teng, Xi-Xin, Mu-Tong, Fangchi and Mu-Xiang) would be collected.

Through special application and link to NHI system, we have collected the detailed out patient visits and hospitalization records in patients with ESRD and renal cancer in Taiwan during 1997 – 2002. Detailed data of prescriptions of above Western medicines and Chinese herbs and herbs dosage calculation were also established.

There were 77,606 patients with ESRD or UTC as the case group and about 200,000 people (after excluding cases with ESRD and UTC) served as the control group in the study. The incidence rates of UTC in ESRD patients were higher than those in general population (standardized incidence ratio, SIR 21.69), especially in females (SIR 35.49) and in the group aged from 20 to 50 years. In the case-control study, a cumulative amount of over 100 g of Mu-Tong or over 100 g of Fangchi in CHP was significantly associated with a higher risk for ESRD after controlling age, gender, diabetes and hypertension (Odds ratio, OR 1.7 for Mu-Tong, OR 1.3 for Fangchi). Over 100 g of Mu-Tong was still associated with a high risk for ESRD in all females (OR 1.5-2.5) and in males aged 30 to 50 years (OR 1.5). Over 100 g of Mu-Tong was a risk factor for UTC in females aged 30 to 50 years (OR 2.2). Over 100 g of Fangchi was significantly associated with a higher risk for UTC in males aged 30 to 50 years (OR 3.0). In conclusion, a cumulative dose of over 100 g of Mu-Tong or over 100 g of Fangchi in CHP was significantly associated with a higher risk for ESRD or UTC in peoples of specific age group. Regular monitor for safety of Chinese herbs from pharmaceutical company or unknown origin is important for public health.

Keywords: Chinese herb, end-stage renal disease (ESRD), non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), aristolochic acid, Ma-Dou-Ling, Tian-Xian-Teng, Xi-Xin, Mu-Tong, Fangchi, Mu-Xiang

## 壹、前言

比利時的馬兜鈴酸腎病變後<sup>(1)</sup>，全球世界各地，陸續發生類似之中藥腎病變，以及其導致之泌尿上皮腎臟癌、輸尿管癌及膀胱癌，加上實驗室的研究，更加確認馬兜鈴酸腎病變及致癌性<sup>(2-7)</sup>，許多先進國家因對中藥安全疑慮而採取管制措施，間接影響國內中草藥產業的發展與外銷。我國衛生署中醫藥委員會也於 1993 年比利時發生馬兜鈴酸之藥害事件後，即發佈警訊要求中醫藥界及藥廠加強品管，並積極研擬如下措施<sup>(8,9)</sup>：一、加強學術研究：1996 年起積極補助學者研究、出書及教育業者以避免中藥材混誤用<sup>(28)</sup>。二、加強中藥藥政管理措施：包括最先於 2000 年 8 月 3 日公告馬兜鈴酸長期服用後，會造成腎衰竭等副作用，對藥房、藥局及製藥廠加強規範。及至 2003 年 11 月 04 日公告禁用馬兜鈴、天仙藤、青木香、廣防己、關木通等五種中藥材及註銷相關藥品許可證，並成立「含馬兜鈴酸中藥專案處理小組」，召開「研商含馬兜鈴酸中藥管理措施專案會議」，持續研議處理原則及後續措施。

雖然含馬兜鈴、天仙藤、青木香、廣防己、關木通等五種中藥材之方劑於 2003 年 11 月 04 日公告禁用及註銷相關藥品許可證，但是過去（2003 年 11 月 04 日以前）使用是否導致腎病，是值得關切的問題。由於中藥藥材正品不易取得，藥材外觀可能相近、同名異物、或同物異名，加上「相沿襲用、舊習難改」等，可能造成誤用、混用。根據國內文獻報導<sup>(9-15)</sup>，過去（2003 年 11 月 04 日以前）防己可能混誤用到廣防己，木通可能混誤用到關木通，這些原來含有防己、木通方劑是否有誤用到含馬兜鈴酸中藥藥材，以及是否已造成腎病，都需要進一步研究分析。

在台灣，全民健康保險 1997 至 2002 年的納保率超過 96%<sup>(16)</sup>，可以說幾乎包含了台灣地區所有的民眾。由健保資料檔所構成的全民健保研究資料庫也是目前世界上最完整的就醫資料庫之一。其中包括每一投保人的中醫健保門診處方的各種科學中藥，與西醫門診及住院明細處方及各種診斷及處理，所以可以獲得個人服用中藥的總累積量及其腎衰竭及腎泌尿道癌發生率，也可以同時獲得西藥用藥量及相關腎病資料，並可進行中西藥資料整合分析。所以利用健保資料檔的分析將可以進行有關以上可疑腎毒性中西藥的流行病研究。所以本研究目標為協助中醫藥委員會，針對其所列出之研究標的中藥（單味藥及複方）在控制可疑腎毒性西藥之變因下進行探討，以分析上述藥是否會導致末期腎病及腎泌尿道癌。

## 貳、材料與方法

### 一、研究設計

本研究的設計是利用健保資料檔，採用回溯性的研究法分析全國透析（洗腎）病人透析前及發生腎泌尿道癌前使用研究標的中藥（含細辛、馬兜鈴、天仙藤、防己、木通、木香中藥或方劑之科學中藥）及腎毒性西藥的情形，以末期腎病（洗腎）或腎泌尿道癌發生為結果，進行個案對照分析統計。

### 二、健保資料取得及串聯流程（圖一）

#### （一）申請 20 萬抽樣歸人檔

全民健保資料庫的資料量相當龐大，若要提供所有的資料來做研究分析，則需非常大型的電腦系統，處理耗時且困難。國家衛生研究院基於這點釋出了承保抽樣歸人檔<sup>(17)</sup>，以中央健保局所提供的承保資料檔保險對象為抽樣母群體，從承保資料檔中的保險對象做隨機抽樣，符合母群體的代表性。本研究所使用的抽樣歸人檔為 1996 年至 2002 年的資料，由於 1996 年僅有部分健保資料紀錄，因此主要以 1997-2002 年 6 年健保抽樣歸人檔，來作分析的資料庫。本檔的資料包含：門診處方及治療明細檔（CD）、門診處方醫令明細檔（OO）、住院醫療費用清單明細檔（DD）、住院醫療費用醫令明細檔（DO）及這 20 萬保險對象的原始承保資料。

#### （二）申請重大傷病明細檔

記載所有洗腎患者及腎泌尿道癌患者，可以進一步串聯歸人檔得到哪些人有洗腎患者及腎泌尿道癌患者及何時申請到重大傷病證明。本研究所使用的重大傷病證明明細檔為 1996 年至 2002 年的資料，為這段期間全國所有洗腎患者及腎泌尿道癌患者名單。

#### （三）申請全國所有洗腎患者及腎泌尿道癌患者名單的門診及住院醫療明細檔

申請重大傷病明細檔名單，聯結全國所有洗腎患者及腎泌尿道癌患者名單的門診及住院醫療明細檔，包含：門診處方及治療明細檔（CD）、門診處方醫令明細檔（OO）、住院醫療費用清單

明細檔 (DD) 及住院醫療費用醫令明細檔 (DO)。

#### (四) 確認末期腎病 (洗腎) 患者及腎泌尿道癌患者

有慢性腎衰竭 (國際分類碼 ICD9-585) 不一定是洗腎病人, 有洗腎病人也可能不是慢性腎衰竭 (因為急性腎衰竭而洗腎), 必須連結洗腎患者之門診及住院醫療明細檔及重大傷病證明檔才可以明確找出真正洗腎患者。腎泌尿道癌患者則直接由重大傷病卡檔連結即可產生。

### 三、健保資料之腎毒性西藥的選取及處方資料檔的建立

全世界文獻已證實之腎毒西藥大於 40 類藥<sup>(18)</sup>, 但扣除特殊體質引起的過敏性腎炎 (如 penicillin)<sup>(19)</sup>、不會引起腎衰竭 (例如 penicillamine 引起腎病症候群)<sup>(20)</sup> 及因治療腎病而因果關係難以判定者 (例如 captopril, diuretics, cyclosporin)<sup>(21, 22)</sup>, 剩下的藥在臨床上常用並且有累積劑量相關之腎毒藥, 則剩下非類固醇消炎藥 (NSAIDs)<sup>(23)</sup>、aminoglycoside<sup>(24)</sup>、cisplatin<sup>(25)</sup> 三類藥, 必須納入腎病原因危險因子, 因這三類藥引起腎衰竭與累積劑量相關, 所以我們將對照健保局網站<sup>(11)</sup> 上所提供之全民健康保險西藥用藥品項表後得到相關西藥用藥品項號碼, 以進一步連結健保資料。

### 四、健保資料之可疑腎毒性中藥處方資料檔的建立

#### (一) 根據文獻記載及中醫藥委員會政令與資訊網藥證查詢, 建立中藥處方資料檔

根據文獻記載及經由中醫藥委員會政令與資訊網網頁查詢, 對照中醫藥委員會公佈之基準方<sup>(26)</sup>, 整理出含細辛、馬兜鈴、天仙藤、防己、木通、木香中藥或方劑之單複方。再對照健保局網站<sup>(11)</sup> 上所提供之全民健康保險中藥用藥品項表 (九十二年第一次總表) (複方及單方), 然後與健保中醫門診檔的處方藥品醫令代碼進行聯結, 得到相關的中藥處方資料庫。

#### (二) 中藥實際原始 (生藥) 劑量的確定

健保局只提供濃縮中藥, 中藥的原始劑量 (生藥劑量) 於各種單複方之組成比例不同, 甚至同種複方也因製藥廠不同而有不同組成比例, 所以需要以中醫藥委員會公佈之各製藥廠中藥品項詳細組成<sup>(26)</sup>, 計算該藥於該單複方之實際劑量, 然後才可以計算個人服用該藥的總累積服用劑量。

## 五、確認其他腎病原因危險因子

台灣新發生洗腎病人常見腎病原因，依序為糖尿病（37.31%）、慢性腎絲球腎炎（31.9%）、高血壓（6.25%）、慢性間質性腎炎（4%）、不明原因（22%）<sup>(27)</sup>。馬兜鈴酸腎病是屬於慢性間質性腎炎，所以依健保資料檔診斷確認糖尿病、高血壓及其他診斷明確的腎炎如全身紅斑性狼瘡、遺傳性多囊腎及診斷明確之自體免疫疾病（如混合型結締組織病、血管炎、全身硬化症、冷凍球蛋白病）列入腎病變可能因素，以作危險因子分析。

## 六、病例時序之決定及疾病診斷的確認

全民健保資料庫於1997年後資料才完整，所以1997年1月1日為追蹤開始日，但為了能有發病前的資料，1997年8月1日以前的洗腎或腎泌尿癌病人不列入本研究。因為含馬兜鈴酸中藥引起洗腎或腎泌尿癌最快也要3個月<sup>(1)</sup>，所以發病前三個月的中藥累積量也不能算進去。又因為高血壓往往於洗腎前會突然出現，所以原有高血壓必須定義為洗腎前6個月有高血壓才是。末期腎病（洗腎）的診斷由重大傷病檔ICD9 585連結就醫資料有規則洗腎產生。腎泌尿道癌症的診斷依據重大傷病檔ICD9 188-189（膀胱癌為ICD9 188，上泌尿道癌為ICD9 189.0-189.2）。慢性腎衰竭的診斷依據以下診斷碼ICD9 585, A359.09, ICD9 588.8, 588.9, A359.10, A358.27。高血壓的診斷依據以下診斷碼：ICD9 401-405, A26。糖尿病的診斷依據以下診斷碼：ICD9 250, A181。

## 七、分析方法

- (一) 分析軟體：使用 SAS9.0 版統計軟體進行分析。
- (二) 標準化發生率比：找出全國所有洗腎患者及腎泌尿道癌患者人數，對照全國人口數及年齡分層，計算腎泌尿道癌發生率及洗腎患者與全國人民標準化發生率比（standardized incidence ratio, SIR）。
- (三) 進行個案對照研究
  1. 個案組：全國所有洗腎患者或腎泌尿道癌患者；對照組：20萬抽樣歸人檔名單扣除慢性腎衰竭患者或腎泌尿道癌患者。
  2. 分析因素：研究標的中藥（含細辛、馬兜鈴、天仙藤、防己、木通、木香、威靈仙中藥或方劑之科學中藥）及腎毒西藥之個



人累積劑量。

3. 以服用以上中藥及腎毒西藥之累積危險量為決定因子，進行個案對照研究法，分析這些決定因子是否有較高的勝算比（odds ratio）產生末期腎病（洗腎）及腎泌尿道癌。並且用年齡、性別分層分析，及使用多變數羅吉式迴歸（multi-variate logistic regression）來加以控制年齡、性別、糖尿病、高血壓變項分析這些決定因子的勝算比。

## 參、結果

### 一、健保資料取得、串聯及初步分析

本研究向國家衛生研究院已申請到 1997-2002 年 6 年健保抽樣歸人檔 20 萬抽樣歸人檔，也同時申請到 1997 年至 2002 年全國所有重大傷病證明明細檔，並找出全國所有洗腎患者及腎泌尿道癌患者名單，根據這名單的 ID 向國家衛生研究院特殊申請到這些患者的門診及住院醫療明細檔，以上資料取得後，初步分析，扣除 1997 年 1 月以前申請重大傷病證明患者及資料不完全者，得到有洗腎或腎泌尿道癌患者有 77,606 人，男性偏多（女性 34%；男性 66%；平均年齡  $65.6 \pm 13.9$  歲），其中包括洗腎患者 58,120 人及腎泌尿道癌患者 20,171 人。洗腎患者新發生腎泌尿道癌患者則有 687 人，女性偏多，比全民腎泌尿道癌患者年輕（女性 62%；男性 38%；平均年齡  $60.8 \pm 11.1$  歲）。經分析，初步發現洗腎患者比全民有較高的腎泌尿道癌發生率（標準化發生率比 standardized incidence ratio, SIR 21.69），女性比男性更明顯（女性 SIR 35.49；男性 SIR 13.92），依年齡來分，以 20 歲至 50 歲更為明顯（20-29 歲 SIR 30.39；30-39 歲 SIR 32.88；40-49 歲 SIR 19.21），見表一。

### 二、健保資料之可疑腎毒性中藥處方資料檔的建立

(一) 根據文獻記載及中醫藥委員會政令與資訊網藥證查詢，建立中藥處方資料檔

根據文獻記載及中醫藥委員會政令與資訊網藥證查詢，對照中醫藥委員會公佈之基準方，整理出含細辛、馬兜鈴、天仙藤、防己、木通、木香、威靈仙之單複方。再對照健保局網站上所提供之全民健康保險中藥用藥品項表（八十五年至九十二年總表）（複方及單方）。共得到 1,239 項中藥用藥品項為組成中有包含這七種藥物的方劑。

(二) 中藥實際原始（生藥）劑量的確定

以中醫藥委員會公佈之各製藥廠中藥品項詳細組成<sup>(26)</sup>，一一核對各製藥廠各種方劑不同組成比例，計算該藥於該單複方之實際生藥劑量，說明如下：獨活寄生湯濃縮顆粒：生藥共 31 克（其中含細辛 2 克）濃縮成浸膏 7.7 克，濃縮比例為 4 倍再與澱粉 10.3 克合成為 18 克的科學濃縮中藥，也就是 18 克的「明通」獨活寄

生湯濃縮顆粒含有生藥細辛 2 克。

利用以上成果，已同時完成健保資料之腎毒性中藥處方資料檔的建立及計算個人服用中藥的總累積服用劑量。

### 三、健保資料之腎毒性西藥處方資料檔的建立

本研究在腎毒性西藥方面，有非類固醇消炎藥（NSAIDs）、aminoglycoside、cisplatin 三類藥，我們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後得到三類藥相關西藥用藥品項號碼。其中非類固醇消炎藥（NSAIDs）類藥有 1,306 品項、aminoglycoside 類藥有 291 品項、cisplatin 類藥有 37 品項三類藥，每項藥皆有號碼，可以進一步連結健保資料，完成健保資料之腎毒性西藥處方資料檔的建立及計算個人服用西藥的總累積服用劑量。

### 四、確認其他腎病原因危險因子

健保資料檔診斷有來自 ICD-9 及早期的 A code，所以將根據這兩種診斷碼找出糖尿病、高血壓及其他診斷明確的腎炎，如全身紅斑性狼瘡、遺傳性多囊腎及診斷明確之自體免疫疾病（如混合型結締組織病、血管炎、全身硬化症、冷凍球蛋白病）。進一步連結個人健保資料，找出個人是否有此危險因子。

### 五、末期腎病（洗腎）個案對照研究

共有 236,369 人進入分析，個案組（1997 年 8 月以後全國所有新洗腎患者）有 39,002 人，對照組（20 萬抽樣歸人檔名單扣除洗腎患者或腎泌尿道癌患者）有 197,367 人，以服用以上中藥及腎毒西藥之累積危險量為決定因子，進行個案對照研究法，使用多變數羅吉式迴歸（multi-variate logistic regression）來加以控制年齡、性別、高血壓、糖尿病、中西藥變因，發現木通大於 100 克及防己大於 100 克有較高的勝算比（odds ratio, OR；木通 OR 1.7；防己 OR 1.3），而非類固醇消炎藥（NSAIDs）大於 500 顆及 aminoglycoside 大於 11 支針劑有較低的勝算比（odds ratio, OR），如表二。於年齡、性別分層分析，並用多變數羅吉式迴歸來控制糖尿病、高血壓及中西藥變因，發現木通大於 100 克於女性各年齡層（OR 1.5-2.5）及 30-50 歲男性（OR 1.5）皆有較高的勝算比，服用非類固醇消炎藥（NSAIDs）大於 500 顆於 30 歲以上皆有較低的勝算比，見表三及四。

## 六、腎泌尿道癌個案對照研究

共有 215,479 人進入分析，個案組（1997 年 8 月以後全國所有新發生腎泌尿道癌患者）有 18,112 人，對照組（20 萬抽樣歸人檔名單扣除洗腎患者或腎泌尿道癌患者）有 197,367 人，以服用以上中藥及腎毒西藥之累積危險量為決定因子，進行個案對照研究法，使用多變數羅吉式迴歸（multi-variate logistic regression）來加以控制年齡、性別、中西藥變因，發現男性、木通大於 100 克有較高的勝算比（OR 1.2），而木香大於 100 克及服用非類固醇消炎藥（NSAIDs）大於 500 顆有較低的勝算比（odds ratio, OR），如表五。於年齡、性別分層分析，並用多變數羅吉式迴歸（multi-variate logistic regression）來控制西藥變因，發現木通大於 100 克於 30-50 歲女性(OR 2.2)及防己大於 100 克於 30-50 歲男性（OR 3.0）有較高的勝算比，服用非類固醇消炎藥（NSAIDs）大於 500 顆於 50 歲以上皆有較低的勝算比，見表六及七。於小於三十歲女性，細辛大於 500 克有較高的勝算比（細辛 OR 40.5），但是個案只有一人，恐有統計偏差。

## 肆、討論

雖有比利時的馬兜鈴酸腎病變及全球世界各地陸續發生類似之中藥腎病變，但是在台灣中藥相關的馬兜鈴酸腎病變證據仍不足，而且要進行馬兜鈴酸腎病變與中藥之相關研究，必須謹慎運用流行病學方法。在台灣，全民健康保險 1997 至 2002 年的納保率超過 96%<sup>(16)</sup>，可以說幾乎包含了台灣地區所有的民眾。由健保資料檔所構成的全民健保研究資料庫也是目前世界上最完整的就醫資料庫之一。其中包括每一投保人的中醫健保門診處方的各種科學中藥，與西醫門診及住院明細處方及各種診斷及處理，所以可以獲得個人服用中藥的總累積量及其腎衰竭及腎泌尿道癌發生率，也可以同時獲得西藥用藥量及相關腎病資料，並可進行中西藥資料整合分析。本研究使用的檔案為 20 萬抽樣歸人檔及全國所有重大傷病證明明細檔，具有全民代表性並有考慮各種危險因子，例如腎毒性西藥及相關疾病，所以利用健保資料檔的分析可疑腎毒性中西藥的流行病研究結果具有高可信度。

本研究發現洗腎患者比全民有較高的腎泌尿道癌發生率，女性比男性更明顯，這與過去台灣與世界的文獻報導相似，只是台灣 SIR 較為高<sup>(29)</sup>。至於洗腎患者比全民有較高的腎泌尿道癌發生率，其危險因子為何，則需進一步分析。

本研究分析中發現洗腎患者，於女性及 30 至 50 歲男性，木通大於 100 克在末期腎病發生有統計上顯著的增加。至於腎泌尿道癌方面，中藥的因素較末期腎病不明顯，於 30 至 50 歲腎泌尿道癌女性患者，木通大於 100 克在腎泌尿道癌發生有統計上顯著的增加。於 30 至 50 歲腎泌尿道癌男性患者，防己大於 100 克在腎泌尿道癌發生有統計上顯著的增加。其實於比利時事件中<sup>(1, 5, 6)</sup>，已證實廣防己大於 100 克將會導致腎衰竭或洗腎，大於 200 克將會導致腎泌尿道癌，而且於各國陸續報導的馬兜鈴酸腎病，關木通是主要藥物<sup>(2, 3, 30, 31)</sup>，而且也已知台灣未禁止含馬兜鈴酸中藥前，木通常是關木通，防己常是廣防己<sup>(9-15)</sup>，所以照常理，服用此二藥，罹患馬兜鈴酸腎病機率甚高，雖有 GMP 藥廠生產及合格中醫師開立健保藥，但若對中藥特徵辨明不夠或是缺貨用取代品，則含馬兜鈴酸中藥仍可混入，而且科學中藥也跟水煎生藥一樣可以造成馬兜鈴酸腎病。

細辛雖是馬兜鈴屬植物，但台灣用的細辛，馬兜鈴酸含量只有木通或防己的 1/10 至 1/40<sup>(10, 32)</sup>，理論上細辛 500 克是不會導致洗腎，跟本

研究結果吻合，但是腎泌尿道癌有些族群看到細辛是危險因子，可能是因個案數太少造成偏差，所以不可驟下結論，需要再做進一步研究分析。

在西藥方面，NSAID 大於 500 顆在末期腎病及腎泌尿道癌發生大多呈現統計上顯著的減少，尤其是大於 50 歲族群。原因可能是止痛劑腎病變需要長期服用（8 至 10 年）且劑量大於 1,000 顆才會發生。所以年紀越大的末期腎病及腎泌尿道癌病人，可能年輕時吃止痛劑較多，近年來吃較少，所以統計出現相反結果，因此需要再做進一步研究推論。

## 伍、結論與建議

本研究發現在 1997 至 2002 年間，若是服用木通或防己累積劑量大於 100 克科學中藥，於特定族群，可能會導致末期腎病或腎泌尿道癌的發生增加。

政府除了繼續維持 GMP 中藥廠控管品質，也應該時常管制抽檢民間中藥或不明來源藥物是否含有馬兜鈴酸，以確保全民的健康。

## 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 CCMP95-TP-016 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. Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, et al.: Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet* 1993; 341:387-91.
2. Lord GM, Tagore R, Cook T, et al.: Nephropathy caused by Chinese herbs in the UK. *Lancet* 1999; 354: 481-2.
3. Takana A, Nishida R, Yoshida T, et al.: Outbreak of Chinese herb nephropathy in Japan: are there any difference from Belgium? *Intern Med* 2001; 40: 296-300.
4. Yang CS, Lin CH, Chang SH, et al.: Rapidly progressive fibrosing interstitial nephritis associated with Chinese herbal drugs. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 313-8.
5. Arlt V M, Stiborova M, Schmeiser H H.: Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies: a review. *Mutagenesis* 2002; 17: 265-277.
6. CosynsJP.: Aristolochic acid and 'Chinese herbs nephropathy': a review of the evidence to date. *Drug Safety* 2003; 26(1): 33-48.
7. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some traditional Herbal Medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks, Vol. 82. Lyon: *International Agency for Research on Cancer*. 2002. p.69.
8. 行政院衛生署：全面禁用含馬兜鈴酸中藥材及其製劑暨後續管理措施(附註：歷年本署中醫藥委員會已執行之因應措施)：[on line] 2003 Nov 2 [cited 2004 Feb 3]. Available from: URL:  
<http://www.ccmp.gov.tw/index-c/news/news-001.asp?CNID=54>
9. 徐雅慧、羅吉方、張憲昌、林哲輝：市售細辛藥材之鑑別。 *藥物食品檢驗局調查研究年報* 2003；21：153-167。
10. Jong TT. Lee MR. Hsiao SS. Hsai JL. Wu TS. Chiang ST. Cai SQ.: Analysis of aristolochic acid in nine sources of Xixin, a traditional Chinese medicine, by liquid chromatography/atmospheric pressure chemical ionization/tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal.* 2003；33(4): 831-7.
11. 中央健康保險局：健保用藥品項。中央健康保險局全球資訊網：[cited 2004 DEC 03]. Available from: URL:  
[http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital\\_6\\_01.htm](http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital_6_01.htm)

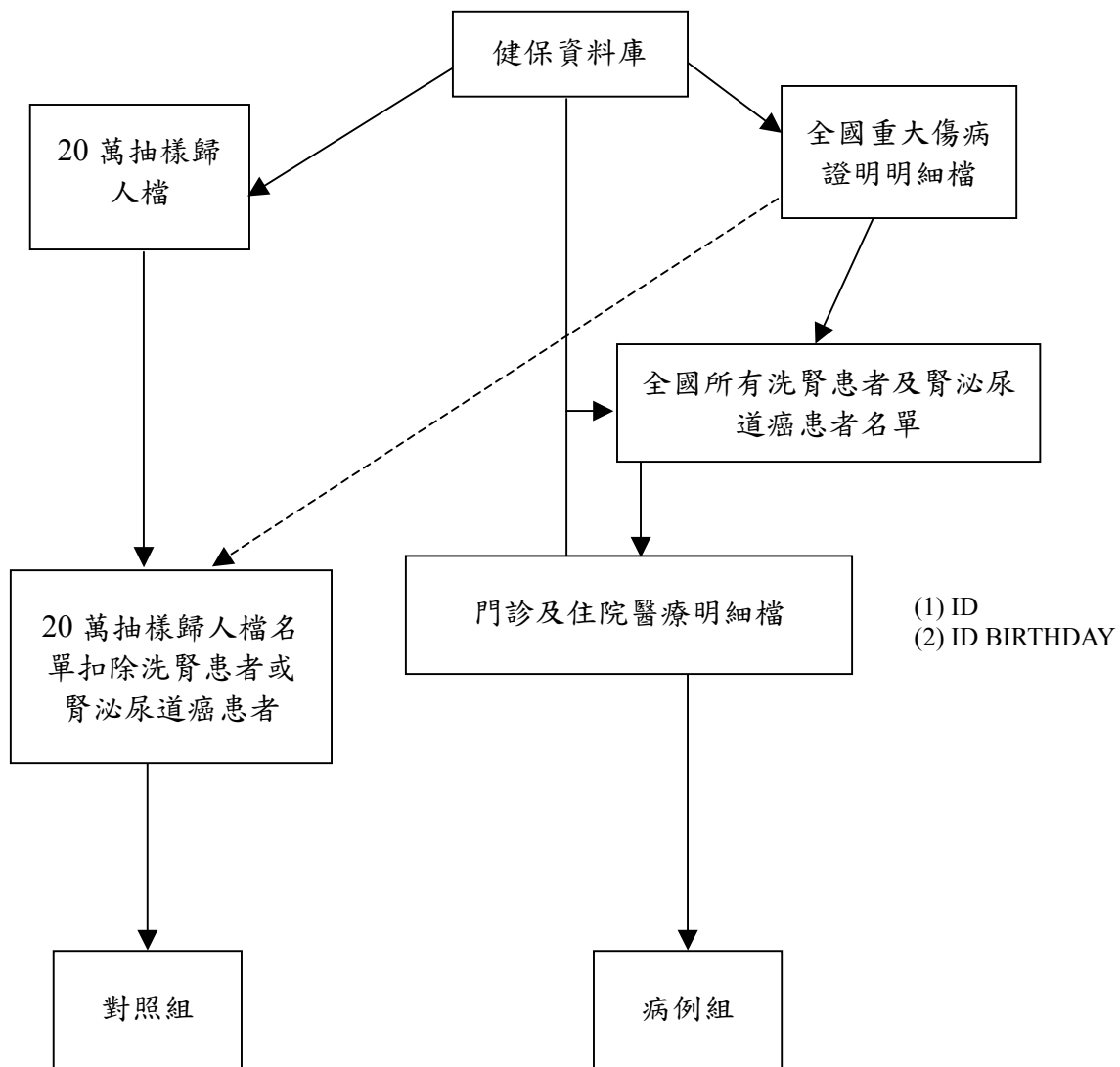


12. 徐雅慧、曾信雄、溫國慶：防己藥材中馬兜鈴酸分析方之建立與含量調查。 *藥物食品檢驗局調查研究年報* 1997；15：136-142。
13. 童承福、何玉玲、蔡輝彥、張永勳：台灣市售易誤用、混用中藥品種之調查。 *中國醫藥學院雜誌* 1999；8(1)：35-46。
14. 鄧正賢：防己類藥材之品質評估及指標成分之分析方法研究。中國醫藥學院中國藥學研究所博士論文 2002；75-77。
15. 莊美淑、徐雅慧、張獻昌、林哲輝、廖俊亨：市售木通類藥材之鑑別。 *藥物食品檢驗局調查研究年報* 2002；20：104-119。
16. Year book 2003, Taiwan from Taiwan government website.  
<http://english.www.gov.tw/index.jsp?id=30>
17. 國家衛生研究院：各檔間串檔變項說明。全民健康保險研究資料庫全球資訊網：[cited 2004 DEC 03]. Available from: URL:  
[http://www.nhri.org.tw/nhird/file\\_talk/connect2.jpg](http://www.nhri.org.tw/nhird/file_talk/connect2.jpg)
18. Palmer BF, Henrich WL: Toxic nephropathy. In: Brenner BM, eds. *The Kidney*, Philadelphia, W.B. Saunders, 2004, p 1625-58.
19. Murray KM, Keane WR.: Review of drug-induced acute interstitial nephritis. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 462.
20. Bacon PA, Tribe CR, Mackenzie JC, et al.: Penicillamine nephropathy in rheumatoid arthritis-a clinical pathological and immunological study. *Q J Med* 1976; 55: 661-84.
21. Badr KF, Ichikawa K.: Prerenal failure: A deleterious shift from renal compensation to decompensation. *N Engl J Med* 1988; 319: 623-9.
22. Kopp JB, Klotman PE: Cellular and molecular mechanisms of cyclosporin nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 162-79.
23. Elseviers MM, De Broe ME.: A long-term prospective controlled study of analgesic abuse in Belgium. *Kidney Int* 1995; 13: 50-7.
24. Leehey DJ, Braun BI, Tholl DA, et al.: Can pharmacokinetic dosing decrease nephrotoxicity associated with aminoglycoside therapy? *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 81-90.
25. Kim S, Howell SB, McClay E, et al: Dose intensification of cisplatin chemotherapy through biweekly administration. *Ann Oncol* 1993; 4: 221-7.

26. 中醫藥委員會，基準方劑，中醫藥資訊網全球資訊網：[cited 2004 DEC 03]. Available from: URL: <http://www.ccmp.gov.tw/index-c/1.htm>
27. 黃尚志、楊五常等：台灣地區八十八年度透析評估工作報告。 *Acta Nephrologica* 2000; 14(4): 139-228.
28. 中醫藥委員會相關的出版品：
  - 台灣原住民藥用植物彙編
  - 臺灣藥用植物資源名錄
  - 中華中藥典
  - 臺灣常用藥用植物圖鑑一至三冊
  - 台灣中草藥臨床試驗環境與試驗法規
  - 中醫藥年報第 1-23 期
  - 中醫藥研究計畫成果報告中英文摘要彙編 85-93 年度
  - 臺灣中醫藥願景-行政院衛生署中醫藥委員會簡介
  - 中醫藥管理法規彙編 (2005)
  - 行政院衛生署中醫藥委員會學術暨臨床應用研討會成果會彙編 (2004) (第一-五冊) -中醫學術暨臨床應用研討會成果彙編
  - 臺灣中醫藥發展策略與成果：行政院衛生署中醫藥委員會成立 10 週年紀念特輯
  - 建構臺灣中醫臨床教學訓練環境暨病例教學實務
  - 行政院衛生署中醫藥委員會科技研發策略暨委辦計畫 (1996-2005 年) 研究成果
  - 傳統醫學與現代醫學對話論壇專輯 (一) 傳統醫學與現代醫學對話的啟動與機制
  - 中醫藥基因體研究及其核心技術訓練 DVD 光碟書 (一)
29. Stewart JH, Buccianti G, Agodoa L, et al.: Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: Analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:197-207.
30. Chen W, Chen Y, Li A, et al: The clinical and pathological manifestations of aristolochic acid nephropathy-the report of 58 cases [Chinese]. *Natl Med J China*. 2001 ; 81:1101-1105.
31. Li X, Yang L, Yu Y, et al: An analysis of the clinical and pathological characteristics of mu-tong (a Chinese herb) induced tubulointerstitial

- nephropathy [Chinese]. *Chin J Intern Med.* 2001; 40:681-687.
32. Hsu YH, Lo CF, Chang HC, Lin JH: Studies on adulteration and misuse of Asari radi in the market [Chinese]. *Ann. Rept. NLFD Taiwan R.O.C.* 2003 ; 21:153-167.

### 柒、圖表



圖一 健保資料取得及串聯流程

表一 洗腎患者與全國人民之腎泌尿道癌發生率比  
(標準化發生率比 standardized incidence ratio, SIR)

年齡(歲)	全部			女性			男性		
	觀察值 (人數)	期望值 (人數)	SIR	觀察值 (人數)	期望值 (人數)	SIR	觀察值 (人數)	期望值 (人數)	SIR
0-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10-19	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20-29	2	0.07	30.39	1	0.03	37.74	1	0.03	29.95
30-39	22	0.67	32.88	10	0.20	49.28	12	0.47	25.60
40-49	97	5.05	19.21	59	1.97	29.93	38	3.30	11.53
50-59	184	19.55	9.41	122	7.02	17.39	62	12.42	4.99
60-69	235	66.24	3.55	149	26.63	5.60	86	37.82	2.27
70-79	123	75.91	1.62	74	27.97	2.65	49	44.51	1.10
> 80	24	22.58	1.06	11	8.19	1.34	13	13.93	0.93
年齡調整	687	31.68	21.69	426	12.00	35.49	261	18.75	13.92

表二 洗腎病人危險因子人數、勝算比 odds ratio (OR) 及 95%信賴區間 confidence intervals (95% CI)

危險因子	對照組		OR <sub>A</sub>	95% CI
	人數			
	197,367	39,002		
男性	101,170	18,525	0.9*	(0.9-1.0)
年齡30-49歲	67,039	8,729	5.8*	(5.5-6.2)
50-69歲	31,495	18,513	11.6*	(10.9-12.4)
70-99歲	14,931	10,614	12.7*	(11.8-13.6)
高血壓	28,547	18,658	6.0*	(5.8-6.2)
糖尿病	16,559	20,184	3.6*	(3.5-3.8)
NSAIDs > 500 顆	13,997	6,158	0.5*	(0.4-0.5)
AMN >11 針劑	12,841	2,002	0.3*	(0.3-0.3)
天仙藤 > 100 公克	4	0		
木香 > 100 公克	864	231	0.9	(0.7-1.1)
木通 > 100 公克	1,772	606	1.7*	(1.5-1.9)
防己 > 100 公克	543	295	1.3*	(1.1-1.5)
馬兜鈴 > 100 公克	41	0		
細辛 > 500 公克	140	40	0.9	(0.6-1.3)

NSAIDs, 非類固醇消炎藥; AMN, aminoglycosides; OR<sub>A</sub>, 控制年齡、性別、高血壓、糖尿病、非類固醇消炎藥及 aminoglycosides 變項之勝算比; \* 統計有意義 (p<0.05)

表三 女性洗腎病人危險因子人數及控制變項之勝算比 odds ratio (OR)

危險因子 / 年齡(歲)	< 30			30-49			50-69			70-99		
	對照組	洗腎	OR <sub>A</sub>	對照組	洗腎	OR <sub>A</sub>	對照組	洗腎	OR <sub>A</sub>	對照組	洗腎	OR <sub>A</sub>
人數	40,719	531		3,3015	4561		15,671	9,732		6,792	5,653	
NSAIDs>500 顆	272	16	2.5*	1663	259	0.4*	3,191	1,613	0.4*	2,318	1,201	0.4*
木香>100 公克	111	1	0.5	232	31	0.8	123	65	0.8	40	38	1.1
木通>100 公克	237	8	2.5*	494	153	2.3*	183	144	1.5*	36	61	2.4*
防己>100 公克	39	1	0.5	119	33	1.3	111	85	1.2	59	59	1.1
細辛>500 公克	13	1	3.2	18	7	1.2	20	11	1.1	9	4	0.4

NSAIDs, 非類固醇消炎藥; AMN, aminoglycosides; OR<sub>A</sub>, 控制高血壓、糖尿病、非類固醇消炎藥及 aminoglycosides 變項之勝算; \*統計有意義 (p<0.05); \*\*統計 p<0.1

表四 男性洗腎病人危險因子人數及控制變項之勝算比 odds ratio (OR)

危險因子 / 年齡(歲)	< 30			30-49			50-69			70-99		
	對照組 人數	洗腎	OR <sub>A</sub>	對照組 人數	洗腎	OR <sub>A</sub>	對照組 人數	洗腎	OR <sub>A</sub>	對照組 人數	洗腎	OR <sub>A</sub>
NSAIDs>500 顆	43,183	615	0.7	34,024	4,168	0.5*	15,824	8781	0.6*	8,139	4,961	0.6*
木香>100 公克	295	9	1.2	1,384	268	0.7	2,500	1,512	0.8	2,368	1,280	1.1
木通>100 公克	75	3	2.0	296	59	1.5*	174	114	1.2	69	58	1.1
防己>100 公克	283	9	0.2	78	23	1.3	86	59	1.1	25	34	2.0*
細辛>500 公克	26	1	1.9	17	3	1.4	21	6	0.4	11	7	1.1

NSAIDs, 非類固醇消炎藥; AMN, aminoglycosides; OR<sub>A</sub>, 控制高血壓、糖尿病、非類固醇消炎藥及 aminoglycosides 變項之勝算; \* 統計有意義 (p<0.05)

表五 腎泌尿癌病人危險因子人數、勝算比 odds ratio (OR) 及 95%信賴區間 confidence intervals (95% CI)

危險因子	對照組	腎泌尿癌	OR <sub>A</sub>	95% CI
	人數	人數		
	197,367	18,112		
男性	101,170	11,864	1.7*	(1.6-1.7)
年齡30-49歲	67,039	1,545	8.3	(7.2-9.5)
50-69歲	31,495	6,793	82.9	(72.8-94.4)
70-99歲	14,931	9,535	257	(226-293)
NSAIDs > 500 顆	13,991	2,541	0.5*	(0.5-0.6)
天仙藤> 100 公克	4	0		
木香> 100 公克	864	81	0.8*	(0.6-1.0)
木通 > 100 公克	1772	182	1.2*	(1.0-1.4)
防己> 100 公克	543	71	0.8	(0.6-1.1)
馬兜鈴> 100 公克	41	0		
細辛> 500 公克	140	15	0.7	(0.4-1.2)

NSAIDs, 非類固醇消炎藥; OR<sub>A</sub>, 控制年齡、性別及非類固醇消炎藥變項之勝算比; \*統計有意義 (p<0.05)

表六 女性腎泌尿癌案例病人危險因子人數及控制所有變項之勝算比 odds ratio (OR)

危險因子 / 年齡(歲)	< 30			30-49			50-69			70-99		
	對照組	案例	OR	對照組	案例	OR	對照組	案例	OR	對照組	案例	OR
人數	40,719	107		33,015	481		15,671	2,530		6,792	3,130	
NSAIDs > 500 顆	272	0		1,663	16	0.6	3,191	300	0.5*	2,318	581	0.4*
木香 > 100 公克	111	1	2.2	232	4	1.0	123	11	0.6	40	23	1.4
木通 > 100 公克	237	0		494	15	2.2*	183	34	1.3	36	20	1.3
防己 > 100 公克	39	1	3.4	119	1	0.5	111	14	0.8	59	17	0.7
細辛 > 500 公克	13	1	40.5*	18	0		20	2	0.6	9	1	0.2

NSAIDs，非類固醇消炎藥；\*統計有意義 (p<0.05)

表七 男性腎泌尿癌案例病人危險因子人數及控制所有變項勝算比 odds ratio (OR)

危險因子 / 年齡(歲)	< 30			30-49			50-69			70-99		
	對照組	案例	OR	對照組	案例	OR	對照組	案例	OR	對照組	案例	OR
人數	43,183	132		34,024	1,064		15,824	4,263		8,139	6,405	
NSAIDs > 500 顆	295	1	1.1	1,384	24	0.5*	2,500	472	0.7*	23,687	1,147	0.5*
木香 > 100 公克	75	1	5.4	141	5	1.0	94	17	0.7	48	19	0.5*
木通 > 100 公克	283	0		296	10	0.9	174	49	1.2	69	54	1.2
防己 > 100 公克	26	0		78	7	3.0*	86	12	0.6	25	19	1.0
細辛 > 500 公克	31	0		17	2	3.5	21	3	0.6	11	6	0.8

NSAIDs，非類固醇消炎藥；\*統計有意義 (p<0.05)