

# 全民健康保險血栓溶解劑在缺血性腦中風之給付 規定(I)-使用條件限制的探討

## Payment Regulation of Thrombolytic Agents for Ischemic Stroke in National Health Insurance, Taiwan (I) -An Evaluation of Limitation of Inclusive and Exclusive Criteria

陳偉熹

長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院神經科系腦血管科主任

長庚大學醫學院助理教授

財團法人中華民國消費者文教基金會高屏分會委員

### 摘 要

血栓溶解劑是指可以分解血塊的藥品，醫療目的是維持器官中血流暢通。目前在我國唯一被核准上市使用在缺血性腦中風之血栓溶解劑為組合組織血漿素原活化劑。由於缺血性腦中風沒有特定治療之方法，血栓溶解劑之開放讓醫療消費者和醫療提供者寄予厚望；中央健康保險局站在行政管理之角色亦必須為高出血併發症之風險嚴格把關，抑制濫用。在使用血栓溶解劑之前為了安全起見，必須先通過二十八個排除條件和三個收納條件，符合條件者才能使用。但是嚴格的排除條件相對地剝奪醫療消費者接受醫療的權利，也因此發生多起對排除條件之認知有差異的司法訴訟。因此，藥品給付規定之條文內容必須清楚和合理，讓醫療消費者、醫療提供者、行政管理者、法律工作者互相之間的認知趨向一致。在分析血栓溶解劑藥品給付規定中使用限制條件後，基本上全民健康保險之血栓溶解劑藥品給付規定與美國食物暨藥品管理局及美國醫學界之建議大致相同，唯有三項條文的內容可能存在認知差異，分別為臨床嚴重程度、臨床上恢復速度和程度及其他狀況之項目；其差異主要原因是文字解釋和規範不確定，與疾病狀況裁量範圍過於擴大。因此，建議部份修改這三條條文之內容，讓各方面認知更接近，減少歧見，醫療才能正常發展。然而，面對日漸增多的研究結果和人民需求，中央健康保險局在血栓溶解劑給付規定必須有彈性的處理，才能應付時代的挑

戰。

**關鍵詞：**血栓溶解劑、組合組織血漿素原活化劑、缺血性腦中風、出血併發症、藥品給付規定、中央健康保險局、醫療消費、醫療提供、醫療權利、司法訴訟、排除條件

## 壹、缺血性腦中風和血栓溶解劑

在血管內皮細胞中有一種絲氨酸蛋白酶(serine protease)，稱為組織血漿素原活化劑(tissue plasminogen activator)，如同尿激酶(urokinase)它可以將血液中之血漿素原(plasminogen)活化為血漿素(plasmin)，血漿素為一種強力纖維之分解劑，可以將含有纖維(fibrin)的化合物分解。在血塊形成後導致血管產生阻塞時，血漿素可以分解含有纖維的血塊，讓血管內血流恢復暢通。然而，纖維分解之特性亦會引起出血併發症。由於科技發達，組織血漿素原活化劑可以利用基因工程大量合成和製造，稱為組合組織血漿素原活化劑(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)。在藥理學上，rt-PA [1]、尿激酶等稱為血栓溶解劑(thrombolytic agent)。

臨床醫學研究證明 rt-PA 在缺血性腦中風發生三小時內予以靜脈注射，在高度選擇之病人群中於三個月後整體進步之配對比例(Odd ratio)為 1.7-2.1[2]。然而在接受 rt-PA 之病人其症狀性出血為 6.4%，遠較沒有接受之病人 0.6%高[2]。目前，靜脈注射 rt-PA 漸漸成為治療急性期缺血性腦中風之主流[3-4]。由於 rt-PA 是目前在我國唯一被核准上市治療缺血性腦中風之血

栓溶解藥品(表一)，在缺血性腦中風並無任何治療方法之時，rt-PA 當然會被病人/家屬和醫事人員寄予厚望，但是鑑於本項藥品亦會引起較高之出血併發症，增加治療風險、延長住院時間、耗費醫療資源，在行政管理上亦必須嚴謹把關。因為本項藥品之治療有時間限制，且須不符合排除條件，亦因此容易引起醫療爭議 [5-7]，特別是全民健康保險藥品給付規定之限制條件，在臺灣亦有類似司法訴訟 [8-13]。

因此，中央健康保險局在本項藥品之給付規定的條文，尤其是限制條件的內容 [14]，必須清楚、合理且合法，才不會引起醫療、行政管理和法律之間認知之誤差過大。本文之目的是探討本項藥品之給付規定的條文，其內容對在醫療、行政管理和法律之間是否有爭議性之誤差存在，並且提出修正之建議。

## 貳、血栓溶解劑之登記許可證

應用在缺血性腦中風之血栓溶解劑，在美國是於 1996 年 6 月 18 日由聯邦食物和藥品管理局核准登記之 Alteplase (Activase®)，由 Genentech, Inc.生產[15]。Alteplase 在 1988 年 4 月 25 日由臺灣百靈佳殷格翰股份有限公司申請並核准登記(衛署藥輸字第 016526 號)，適應症為「急

性冠狀動脈栓塞的血栓溶解、急性大片肺栓塞」，屬於醫師處方藥，於 2002 年 12 月 4 日註銷[16]。在 2002 年 11 月 15 日更改適應症為「急性冠狀動脈栓塞之血栓溶解、急性大片肺栓塞、急性缺血性中風之血栓溶解」(衛署菌疫輸字第 000743 號)，仍然屬於醫師處方藥，有效期至 2013 年 4 月 25 日[17]。

### 一、美國查驗登記

在美國申請查驗登記所使用之資料，是經過由美國國家科學院領導的二個第二期臨床試驗研究[18-19]，及二個跨國、跨中心之第三個臨床試驗研究[2]所組成。另外，歐洲缺血性腦中風合作研究供作參考[15]。

由於藥品之適應症及禁忌、警告與注意事項是依據申請查驗登記之資料，因此，了解當時試驗研究中收納和排除條件對我國藥品給付規定的內容和意義有實質助益。

#### (一) 第一個臨床研究-第二期臨床試驗研究[18]

1. 收納條件：(1)發生在 90 分鐘以內的缺血性腦中風；(2)18-80 歲成年人；
2. 排除條件：(1)在睡醒後就發現；(2)只有感覺異常或失調症；(3)在治療前電腦斷層證明有腦出血；(4)電腦斷層雖然正常，但是臨床表現懷疑為蜘蛛網下出血；(5)懷孕；(6)正接受抗凝血治療或凝血酶時間大於 15 秒；(7)血小板數目少於 100,000/

立方釐米或有出血質；(8)最近十四天內有外傷或重大手術；(9)最近二十一天內有胃腸道或泌尿道出血；(10)最近七天內有進行腰椎穿刺或在無法壓迫點處有動脈穿刺；(11)治療前收縮壓大於 200 水銀柱或舒張壓大於 120 水銀柱；(12)三個月內曾發生腦出血或缺血性腦中風；(13)其他會影響本研究之嚴重疾病；(14)無法完成告知同意。在研究進行中由於發生二件重大事件-嚴重出血，故又再增加二項為(15)平均動脈血壓大於 133 水銀柱；和(16)近期有穿心肌栓塞和有心包膜炎之證據(表一)。

3. 病人組 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)：4 分-24 分；中間數 17±7 分。

#### (二) 第二個臨床研究-第二期臨床試驗研究[19]

1. 收納條件：(1)發生在 90-180 分鐘以內的缺血性腦中風；(2)18-80 歲成年人；
2. 排除條件：與第一個臨床研究相同原來 14 的項和另外追加的 2 項，即平均動脈血壓大於 133 水銀柱，和近期有穿心肌栓塞和有心包膜炎之證據。
3. 病人組 NIHSS：8 分-19 分；中間數 12 分。

#### (三) 第三個臨床研究-第三期臨床試驗研究第一部份[2]

1. 收納條件：(1)發生在 180 分鐘以內的缺血性腦中風；(2)18-80 歲成年人；(3)發作時間清楚；(4)NIHSS 不正常；(5)電腦斷層檢查沒有顱內出血；(6)完成告知同意。
2. 排除條件：(1)在臨床上快速恢復；(2)在中風初期症狀有癲癇；(3)曾經有腦出血病史；(4)血糖低於 50 mg% 或高於 400 mg%；(5)臨床上有蜘蛛網下出血之徵候；(6)正接受抗凝血治療或凝血酶時間大於 15

秒；(7)血小板數目少於 100,000/立方釐米；(8)最近十四天內有接受重大手術；(9)最近二十一天內有胃腸道或泌尿道出血；(10)最近七天內有進行在無法壓迫點處有動脈穿刺；(11)治療前收縮壓大於 185 銀柱或舒張壓大於 110 水銀柱；(12)三個月內曾發生缺血性腦中風或嚴重頭部外傷；(13)血壓必須透過積極處理才能夠在控制當中(表一)。

表一：我國核准登記之組織血漿素原活化劑藥品

許可證字號	有效日期	英文品名	申請商	適應症
1 衛署藥輸字第 016526 號	已註銷 92/04/25	ACTILYSE INJECTION	臺灣百靈佳 股格翰股份 有限公司	急性冠狀動脈阻塞的血栓溶解、急性大片肺栓塞
2 衛署藥輸字第 017990 號	已註銷 94/05/09	ACTILYSE INJECTION 20MG	臺灣百靈佳 股格翰股份 有限公司	急性冠狀動脈阻塞的血栓溶解
3 衛署藥輸字第 022354 號	102/12/15	CLEXANE INJECTION	賽諾菲安萬 特股份有限 公司	治療深部靜脈血栓、與ASPIRIN併用以治療不穩定狹心症及非Q波之急性心肌梗塞。適用於年齡 75 歲以下，腎功能(Ccr)大於 60 ml/min，ST-波段升高的急性心肌梗塞的病患，不論患者隨後是否接受冠狀動脈血管成形術，皆可與血栓溶解劑併用
4 衛署藥輸字第 025126 號	103/12/10	Arixtra 2.5mg/0.5ml solution for injection ,pre- filled Syringe	荷商葛蘭素 史克藥廠股 份有限公司 台灣分公司	預備接受骨科下肢手術(髓骨骨折，膝關節或髖關節置換手術)之靜脈血栓高危險群(曾發生有症狀之靜脈血栓症)患者發生靜脈血栓栓塞事件(VTE)。治療 ST 段升高型心肌梗塞(STEMI)的急性冠狀症候群，藉以預防使用血栓溶解劑治療或原先即不準備接受任何其它型式之再灌流治療的患者發生死亡和心肌再度梗塞。
5 衛署菌疫輸字第 000714 號	101/05/27	METALYSE INJECTION	臺灣百靈佳 股格翰股份 有限公司	用於急性心肌梗塞之血栓溶解治療。
6 衛署菌疫輸字第 000743 號	102/04/25	ACTILYSE INJECTION	臺灣百靈佳 股格翰股份 有限公司	急性冠狀動脈阻塞之血栓溶解、急性大片肺栓塞、急性缺血性中風之血栓溶解。
7 衛署菌疫輸字第 000744 號	104/05/09	ACTILYSE INJECTION 20MG	臺灣百靈佳 股格翰股份 有限公司	急性冠狀動脈阻塞之血栓溶解、急性大片肺栓塞、急性缺血性中風之血栓溶解。

3. 病人組 NIHSS：1 分-37 分；中間數 14 分。

(四) 第三個臨床研究-第三期臨床試驗研究第二部份[2]

1. 收納條件：與第一部份相同。
2. 排除條件：與第一部份相同。
3. 病人組 NIHSS：2 分-37 分；中間數 14 分。

## 二、臺灣查驗登記

在臺灣研究新藥查驗登記，是由國外原廠提供當地查驗登記核准之全部資料外，另外提供本地銜接性研究之完成報告送審查<sup>1</sup>。

## 參、中央健康保險局對血栓溶解劑應用在缺血性腦中風之規定

### 一、藥品給付規定條文

在全民健康保險藥品給付規定第二章第五節記載及說明血栓溶解劑使用和給付之規定，分為應用在不含腦血管之血栓和急性缺血性腦中風二種情況。在應用於「急性缺血性腦中風」時之規定共有四項(2.5.2)[20]，分別為：

- 2.5.2.1 限急性缺血性腦中風三小時內使用。
- 2.5.2.2 使用醫院應具有神經內、外專科醫

師及加護病房或同等級之設施。

- 2.5.2.3 使用本藥品前，應先作病人腦部電腦斷層或磁振造影檢查、神經學檢查(含 NIHSS)、心電圖、胸部 X 光、凝血時間、凝血酶原時間、肝腎功能及血糖，並且必須符合「急性缺血性腦中風之血栓溶解治療檢查表」之條件[21](附表一)。
- 2.5.2.4 醫院於病例發生後，於當月醫療費用申報時，應填寫「全民健康保險使用 r-TPA (Actilyse)申請表(急性缺血性腦中風病患用)」[22]，並附注射前及 24 小時、36 小時後之腦部電腦斷層(或磁振造影檢查)與 NIHSS。

### 二、規定分析

本節藥品給付規定有下列四種特色，分別為：

#### (一) 有時效限定的疾病適應症

使用在缺血性腦中風病人時，其發病至注射治療的時間必須在三小時以內，超過三小時則不符合給付規定，屬於有時效限定的疾病適應症使用。時間的限制，是由於在醫學研究當中，證實在發病後三小時內接受注射治療，是屬於可接受的安全範圍，效益高於風險。

#### (二) 有人員專業和設施的限制性

在使用血栓溶解劑在缺血性腦中風病人時，必須有神經內、外科專科醫師之人員，和加護病房或同等設施的場地，共二項人員專業和設施的限

<sup>1</sup>藥事法第 39 條「製造、輸入藥品，應將其成分、規格、性能、製法之要旨，檢驗規格與方法及有關資料或證件，連同原文和中文標籤、原文和中文仿單及樣品，並繳納費用，申請中央衛生主管機關查驗登記，經核准發給藥品許可證後，始得製造或輸入。」。

制性。人員和設施的要求，目的是增加診斷正確率，也減少不當使用的發生率。同時若發生不良反應時，被保險人亦在良好的醫療環境之下獲得充分及有效的醫療照顧。

(三) 成立條件中必須先確認符合收納條件(即收案條件)及不符合排除條件

若要本藥品規定成立，在使用血栓溶解劑之前，病人之狀況除了符合三個收納條件之外，亦必須不符合所列舉的二十八個排除條件。嚴謹的成立要件主要是由於本藥品在使用後會帶來嚴重不良反應的風險，尤其是出血事件。

(四) 事前不用審查，事後補交資料

由於使用血栓溶解劑是屬於危急事件，為維護被保險人之利益，故授權醫療人員以專業判斷，被保險人是否有應使用血栓溶解劑的正確性和必要性，然後在事後交付評估資料審查。

## 肆、臨床應用血栓溶解劑使用條件限制之爭議

雖然在血栓溶解劑在缺血性腦中風使用的給付規定只有四項，但是卻有發生六起有相關的司法訴訟[8-13]，且亦引起臺灣腦中風學會熱烈討論，足以代表本給付規定隱藏不少矛盾；而在美國亦有類似的情形[5-7]。為了避免再度發生司法爭議，浪費社會成本，減少醫病關係惡化，有必要找出徵結，提出討論並且設法解決。

在缺血性腦中風使用血栓溶解劑時，依藥品給付規定相關項目發生之給付有關的爭議，內容可以分為三大類，分為是使用條件之限制、設備條件之限制、和醫療費用申報之限制。本文重點是探討使用條件之限制，而設備條件之限制和醫療費用申報之限制不在本文論述。

使用條件之限制是指在本給付規定中有積極性或消極性限制使用血栓溶解劑的規定，在給付規定第三項揭示使用血栓溶解劑之收納和排除條件，記載在「急性缺血性腦中風之血栓溶解治療檢查表」(附表一)。給付規定中的三個收納條件，在實質上也可歸為積極排除條件，即當病人並非中風時間明確在 3 小時內並已完成各項檢查、腦部電腦斷層沒有顱內出血、和年齡在 18 歲到 80 歲之間時，立即予以排除在使用之外。當病人符合三個收納條件時，再檢視並無二十八個消極排除條件時，血栓溶解劑使用之成立要件則成立。至於是否符合給付規定，仍然必須符合另外三項給付規定之條件。

使用限制有法律上、行政上、經濟上、醫學上和倫理/道德之目的，本給付規定的限制主要是醫學上的限制。醫學上限制之理由為使用之結果所產生的風險高於或等於利益、或利益只有稍為高於風險(圖一)。爰此血栓溶解劑只被允許適用在經過嚴格篩選後之病人，希望盡量增加相對利益之可能性。然而，由於必須嚴格篩選病人

## 附表一：全民健康保險血栓溶解劑藥品給付規定「急性缺血性腦中風之血栓溶解治療檢查表」

### 一、收案條件

- 臨床懷疑是急性缺血性腦中風，中風時間明確在3小時內並已完成各項檢查。
- 腦部電腦斷層沒有顱內出血。
- 年齡在18歲到80歲之間。

### 二、排除條件

- 輸注本藥前，缺血性發作的時間已超過3小時或症狀發作時間不明。
- 輸注本藥前，急性缺血性腦中風的症狀已迅速改善或症狀輕微。(例如NIHSS<6分)
- 臨床(例如NIHSS>25分)及/或適當之影像術評估為嚴重之中風(電腦斷層大於1/3中大腦動脈灌注區之低密度變化)。
- 中風發作時併發癲癇。
- 最近3個月內有中風病史或有嚴重性頭部創傷。
- 過去曾中風且合併糖尿病。
- 中風發作前48小時內使用heparin，目前病人活化部分凝血酶原時間(aPTT)之值過高。
- 血小板<100,000/mm<sup>3</sup>。
- 活動性內出血。
- 顱內腫瘤、動靜脈畸形或血管瘤。
- 收縮壓>185mmHg或舒張壓>110mmHg，或需要積極的治療(靜脈給藥)以降低血壓至前述界限以下。
- 血糖<50mg/dl或>400mg/dl。
- 目前或過去6個月內有顯著的出血障礙、易出血體質。
- 病人正接受口服抗凝血劑，如warfarin sodium(INR>1.3)。
- 中樞神經系統損害之病史(腫瘤、血管瘤、顱內或脊柱的手術)。
- 懷疑或證實包括蜘蛛膜下腔出血之顱內出血或其病史。
- 嚴重且未被控制的動脈高血壓。
- 過去10天內曾動過大手術或嚴重創傷(包括最近之急性心肌梗塞所伴隨的任何創傷)、最近頭部或顱部曾發生創傷。
- 過久的或創傷性的心肺復甦術(超過2分鐘)、分娩、過去10天內會對無法壓制之部位施行血管穿刺(如鎖骨下靜脈或頸靜脈穿刺)。
- 嚴重肝病，包括肝衰竭、肝硬化、肝門脈高壓(食道靜脈曲張)及急性肝炎。
- 出血性視網膜病變，如糖尿病性(視覺障礙可能為出血性視網膜病變的指標)或其他出血性眼疾。
- 細菌性心內膜炎，心包炎。
- 急性胰臟炎。
- 最近3個月內曾患胃腸道潰瘍。
- 動脈瘤，靜/動脈畸形。
- 易出血之腫瘤。
- 對本藥之主成分或賦型劑過敏者。
- 其他(例如在排除條件未提到但會增加出血危險狀況，如洗腎患者、嚴重心衰竭或身體太衰弱者)。

### 圖一：美國腦中風醫學會對處置/治療的效力之建議

級數(Class)	利益和風險	建議
第I級	利益>>>風險	處置/治療應該執行
第IIa級	利益>>風險	執行處置/治療是合理的；需要更多針對議題之客觀焦點研究
第IIb級	利益≥風險	可以考慮執行處置/治療；需要更多針對議題之客觀廣泛研究
第III級	利益≤風險	由於處置/治療並沒有幫助或有害，故不需要執行

，則將置被排治療之病人於風險當中，排除條件因而會被挑戰與質疑，故必須明確和有充份醫學證據支持。

因此，積極和消極排除條件是使用限制上相關爭議最重要的原因[5-7]，因為它們決定病人在限定時間內到達醫療場所時，是否符合血栓溶解劑治療之成立要件。至於病人抵達醫療場所時間在 2 至 3 小時，由於時間緊迫而無法完成所有必需檢查致無法接受血栓溶解劑治療，則是醫院行政作業方面之問題，並非給付規定所相關，此時間行政作業之問題並非本研究的範圍，故不在本文中討論，合先敘明。

## 伍、臨床應用血栓溶解劑使用條件之限制爭議之分析

藥品之使用是依據適應症，但是若有禁忌、警告、注意事項等之情況存在時，則應該視情況排除使用。適應症和禁忌、警告、注意事項等，在藥品申請登記查驗或展延專利期時便充份揭露，亦刊載在仿單之上<sup>2</sup>。當我國血栓溶解劑給付規定之排除條件與藥品申請登記查驗或展延專利期時所報告者應相同，若有差異時，貿然予以排除在使用之外，必須要有明確之資料

<sup>2</sup> 藥事法第 75 條「藥物之標籤、仿單或包裝，應依核准，分別刊載左列事項：一、廠商名稱及地址。二、品名及許可證字號。三、批號。四、製造日期及有效期間或保存期限。五、主要成分含量、用量及用法。六、主治效能、性能或適應症。七、副作用、禁忌及其他注意事項。八、其他依規定應刊載事項。前項第四款經中央衛生主管機關明令公告免予刊載者，不在此限。」。

佐證其必要性和合理性。今比較血栓溶解劑在美國查驗登記、我國查驗登記、和我國中央健康保險局三者中排除條制，找出差異之處。

### 一、美國查驗登記

在美國申請查驗登記，是依據 National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group 跨醫學中心合作研究之結果呈報[2,23]<sup>3</sup>，在該研究結果中消極排除條件共有十三個，包括(1)在臨床上快速恢復；(2)在中風初期症狀有癱瘓；(3)曾經有腦出血病史；(4)血糖低於 50 mg% 或高於 400 mg%；(5)臨床上有蜘蛛網下出血之徵候；(6)正接受抗凝血治療或凝血酶時間大於 15 秒；(7)血小板數目少於 100,000/立方釐米；(8)最近十四天內有接受重大手術；(9)最近二十一天內有胃腸道或泌尿道出血；(10)最近七天內有進行在無法壓迫點處有動脈穿刺；(11)治療前收縮壓大於 185 銀柱或舒張壓大於 110 水銀柱；(12)三個月內曾發生缺血性腦中風或嚴重頭部外傷；(13)血壓必須透過積極處理才能夠在控制當中。而收納條件共有五個，包括(1)發生在 180 分鐘以內的缺血性腦中風；(2)18-80 歲成年人；(3)發作

<sup>3</sup>美國聯邦食物暨藥品管理局對 Activase 之臨床資料審查共有二個部份，Clinical Review I 和 Clinical Review II，在該局網站皆有提供。From: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm080430.htm> (最後閱覽日期：2010/09/11)。



時間清楚；(4)NIHSS 不正常；(5)電腦斷層檢查沒有顱內出血，並且完成告知同意。

在美國申請查驗登記核准報告書中，審查員記錄十四個排除條件[23]，包括(1)在臨床上快速恢復；(2)電腦斷層有腦出血之證據；(3)臨床上有蜘蛛網下出血之徵候；(4)哺乳或懷孕之婦女；(5)血小板數目少於 100,000/立方釐米，原凝血酶時間>15 秒、48 小時內使用肝素且部份凝血素時間不正常、或病人正使用口服抗凝血藥品；(6)最近十四天內有接受重大手術，三個月內曾發生嚴重頭部外傷；(7)最近二十一天內有胃腸道或泌尿道出血；(8)最近七天內有進行在無法壓迫點處有動脈穿刺，或腰椎穿刺；(9)治療前收縮壓大於 185 銀柱或舒張壓大於 110 水銀柱；(10)三個月內曾發生腦中風，曾經有腦出血病史；(11)嚴重疾病影響研究；(12)血糖低於 50 mg% 或高於 400 mg%；(13)臨床有心肌梗塞或心肌梗塞後內包膜炎；(14)在中風初期症狀有癲癇。

二者幾乎相同，只有增加哺乳或懷孕之婦女、48 小時內使用肝素且部份凝血素時間不正常、最近七天內有腰椎穿刺、臨床有心肌梗塞或心肌梗塞後內包膜炎等四項在申請查驗登記時增加。

## 二、Actilyse®仿單禁忌症(繁體中文版)

Actilyse®仿單[17]上之禁忌症包括有：

### (一) 一般性禁忌症：

- \* 目前或過去六個月內有顯著的出血障礙、易出血體質

- \* 病人正接受口服抗凝血劑，如 warfarin sodium (INR>1.3)
- \* 中樞神經系統損害之病史(腫瘤、血管瘤、顱內或脊柱的手術)
- \* 懷疑或經證實包括蜘蛛膜下腔出血之顱內出血或其病史
- \* 嚴重且未被控制的動脈高血壓
- \* 過去 10 天內曾動過大手術或有嚴重創傷(包括最近之急性心肌梗塞所伴隨的任何創傷)、最近頭部或顱部曾發生創傷
- \* 過久的或創傷性的心肺復甦術(超過 2 分鐘)、分娩、過去 10 天內曾對無法壓制之部位施行血管穿刺(如鎖骨下靜脈或頸靜脈穿刺)
- \* 嚴重肝病，包括肝衰竭、肝硬化、肝門脈高壓(食道靜脈曲張)及急性肝炎
- \* 出血性視網膜病變，如糖尿病性(視覺障礙可能為出血性視網膜病變的指標)或其他出血性眼疾
- \* 細菌性心內膜炎，心包炎
- \* 急性胰臟炎
- \* 最近三個月內曾患胃腸道潰瘍
- \* 動脈瘤，靜/動脈畸形
- \* 易出血之腫瘤

### (二) 過敏

- \* 對本藥之主成份 alteplase 或賦型劑過敏者

### (三) 其他禁忌

- \* 輸注本藥前，缺血性發作的時間已超過 3 小時或症狀發作時間不明

- \* 輸注本藥前，急性缺血性中風的症狀已迅速改善或症狀輕微
- \* 臨床(例如 NIHSS > 25)及/或適當之影像術評估為嚴重之中風
- \* 中風發作時併發癲癇
- \* 最近三個月內有中風病史或有嚴重性頭部創傷
- \* 過去曾中風及合併糖尿病
- \* 中風發作前 48 小時內使用 heparin，目前病人活化部份凝血酶原時間之值過高
- \* 血小板少於 100,000/mm<sup>3</sup>
- \* 活動性內出血
- \* 顱內腫瘤、動靜脈畸形或血管瘤
- \* 收縮壓 > 185mmHg 或舒張壓 > 110mmHg，或需要積極的治療(靜脈給藥)以降低血壓至前述界限以下
- \* 血糖 < 50mg/dL 或 > 400mg/dL

#### (四) 年齡

- \* 不適用於治療孩童及未滿十八歲之青少年或超過八十歲之老人的急性中風

### 三、全民健康保險藥品給付規定

中央健康保險局對 Actilyse®藥品給付規定共有二十八個消極排除條件和三個收納條件[21]，大致上內容與 Actilyse(r)仿單只有些許不同，分別為(附表一)：

#### 1. 收納條件

- \* 臨床懷疑是急性缺血性腦中風，中風時間明確在 3 小時內並已完成各項檢查

- \* 腦部電腦斷層沒有顱內出血
- \* 年齡在 18 歲到 80 歲之間

#### 2. 排除條件

- \* 輸注本藥前，缺血性發作的時間已超過 3 小時或症狀發作時間不明。
- \* 輸注本藥前，急性缺血性腦中風的症狀已迅速改善或症狀輕微。(例如 NIHSS < 6 分)
- \* 臨床(例如 NIHSS > 25 分)及/或適當之影像術評估為嚴重之中風(電腦斷層大於 1/3 中大腦動脈灌注區之低密度變化)
- \* 中風發作時併發癲癇
- \* 最近 3 個月內有中風病史或有嚴重性頭部創傷
- \* 過去曾中風且合併糖尿病
- \* 中風發作前 48 小時內使用 heparin，目前病人活化部分凝血酶原時間之值過高
- \* 血小板 < 100,000/mm<sup>3</sup>
- \* 活動性內出血
- \* 顱內腫瘤、動靜脈畸形或血管瘤
- \* 收縮壓 > 185mmHg 或舒張壓 > 110mmHg，或需要積極的治療(靜脈給藥)以降低血壓至前述界限以下
- \* 血糖 < 50mg/dl 或 > 400mg/dl
- \* 目前或過去 6 個月內有顯著的出血障礙、易出血體質
- \* 病人正接受口服抗凝血劑，如 warfarin sodium (INR > 1.3)

- \* 中樞神經系統損害之病史（腫瘤、血管瘤、顱內或脊柱的手術）
- \* 懷疑或證實包括蜘蛛膜下腔出血之顱內出血或其病史。
- \* 嚴重且未被控制的動脈高血壓
- \* 過去 10 天內曾動過大手術或嚴重創傷(包括最近之急性心肌梗塞所伴隨的任何創傷)、最近頭部或顱部曾發生創傷
- \* 過久的或創傷性的心肺復甦術(超過 2 分鐘)、分娩、過去 10 天內曾對無法壓制之部位施行血管穿刺(如鎖骨下靜脈或頸靜脈穿刺)
- \* 嚴重肝病，包括肝衰竭、肝硬化、肝門脈高壓(食道靜脈曲張)及急性肝炎
- \* 出血性視網膜病變，如糖尿病性(視覺障礙可能為出血性視網膜病變的指標)或其他出血性眼疾
- \* 細菌性心內膜炎，心包炎
- \* 急性胰臟炎
- \* 最近 3 個月內曾患胃腸道潰瘍
- \* 動脈瘤，靜/動脈畸形
- \* 易出血之腫瘤
- \* 對本藥之主成分或賦型劑過敏者
- \* 其他(例如在排除條件未提到但會增加出血危險狀況，如洗腎患者、嚴重心衰竭或身體太衰弱者)

#### 四、比較排除條件之差異點

比較美國申請藥品登記查驗資料、仿單和我國全民健康保險之藥品給付規定，

三者之排除條件的內容大致相同，但是仍然有些許差別，整理如下(表二)：

(一) 三者完全相同有十三項，包括(1)在中風初期症狀有癲癇；(2)曾經有腦出血病史；(3)血糖低於 50 mg% 或高於 400 mg%；(4)臨床上有蜘蛛網下出血之徵候；(5)血小板數目少於 100,000/立方釐米；(6)治療前收縮壓大於 185 銀柱或舒張壓大於 110 水銀柱；(7)三個月內曾發生缺血性腦中風或嚴重頭部外傷；(8)血壓必須透過積極處理才能夠在控制當中。而收納條件共有五個，包括(9)發生在 180 分鐘以內的缺血性腦中風；(10)18-80 歲成年人；(11)發作時間清楚；(12)電腦斷層檢查沒有顱內出血；(13)完成告知同意。

(二) 三者完全不相同之項目如下：

1. 只在美國原始研究和查驗登記中有記載者共有三項，分別為哺乳或懷孕之婦女、48 小時內使用肝素且部份凝血素時間不正常、和最近七天內有腰椎穿刺。
2. 只在 Actilyse® 仿單和全民健康保險藥品給付規定有記載者共有十項，分別為中樞神經系統損害之病史、最近頭部或顱部曾發生創傷、嚴重肝病及急性肝炎、出血性視網膜病變，如糖尿病性或其他出血性眼疾、細菌性心內膜炎、急性胰臟炎、動脈瘤，靜/動脈畸形、易出血之腫瘤、過久的或創傷性的心肺復甦術(超過 2 分鐘)、分娩。

**表二：美國原始研究和查驗登記、Actilyse®仿單、中央健康保險局藥品給付規定之互相類同和差異處**

項目	美國原始研究和查驗登記	仿單	全民健康保險藥品給付規定
<b>第一部份：完全相同項目</b>			
(1)在中風初期症狀有癱瘓；(2)曾經有腦出血病史；(3)血糖低於 50 mg%或高於 400 mg%；(4)臨床上有蜘蛛網下出血之徵候；(5)血小板數目少於 100,000/立方釐米；(6)治療前收縮壓大於 185 銀柱或舒張壓大於 110 水銀柱；(7)三個月內曾發生缺血性腦中風或嚴重頭部外傷；(8)血壓必須透過積極處理才能夠在控制當中。而積極排除條件共有五個，包括(9)發生在 180 分鐘以內的缺血性腦中風；(10)18-80 歲成年人；(11)發作時間清楚；(12)電腦斷層檢查沒有顱內出血；(13)完成告知同意 <sup>1</sup> 。			
<b>第二部份：完全不相同項目</b>			
哺乳或懷孕之婦女	√		
48 小時內使用肝素且部份凝血素時間不正常	√		
最近七天內有腰椎穿刺	√		
中樞神經系統損害之病史		√	√
最近頭部或顱部曾發生創傷		√	√
嚴重肝病及急性肝炎		√	√
出血性視網膜病變，如糖尿病性或其他出血性眼疾		√	√
細菌性心內膜炎		√	√
急性胰臟炎		√	√
動脈瘤，靜/動脈畸形		√	√
易出血之腫瘤		√	√
過久的或創傷性的心肺復甦術(超過 2 分鐘)		√	√
分娩		√	√
嚴重疾病	√		
其他(例如在排除條件未提到但會增加出血危險狀況，如洗腎患者、嚴重心衰竭或身體太衰弱者)			√

第三部份：項目相同只是文字表面有差異

中風病史和糖尿病	過去曾中風及合併糖尿病	過去曾中風且合併糖尿病
----------	-------------	-------------

第四部份：項目相同但是內容有差異

臨床嚴重程度	NIHSS 不正常	臨床(例如 NIHSS>25)及/或適當之影像術評估為嚴重之中風	臨床(例如 NIHSS>25 分)及/或適當之影像術評估為嚴重之中風(電腦斷層大於 1/3 中大腦動脈灌流區之低密度變化)
注射前在臨床上恢復速度和程度	在臨床上快速恢復	輸注本藥前，急性缺血性中風的症狀已迅速改善或症狀輕微	輸注本藥前，急性缺血性腦中風的症狀已迅速改善或症狀輕微。(例如 NIHSS<6 分)
正接受抗凝血治療/凝血酶時間	正接受抗凝血治療或凝血酶時間大於 15 秒	病人正接受口服抗凝血劑，如 warfarin sodium (INR>1.3)	病人正接受口服抗凝血劑，如 warfarin sodium (INR>1.3)
最近接受重大手術	最近 14 天內有接受重大手術	過去 10 天內曾動過大手術或有嚴重創傷	過去 10 天內曾動過大手術或有嚴重創傷
最近有胃腸道或泌尿道出血	最近二十一天內有胃腸道或泌尿道出血	最近三個月內曾患胃腸道潰瘍	最近三個月內曾患胃腸道潰瘍
最近有進行在無法壓迫點處有動脈穿刺	最近七天內有進行在無法壓迫點處有動脈穿刺	過去十天內曾對無法壓制之部位施行血管穿刺	過去十天內曾對無法壓制之部位施行血管穿刺

完成告知同意<sup>1</sup>：所有血栓溶解劑治療在法律、倫理及醫療準則上，告知同意是必須的程序。

√：代表有此列舉內容

3. 只在中央健康保險局藥品給付規定有記載者共有一項，就是「其他(例如在排除條件未提到但會增加出血危險狀況，如洗腎患者、嚴重心衰竭或身體太衰弱者)」。而在美國申請登驗登記的研究中，亦有排除其他嚴重疾病之病人進入試驗，與本項給付規定之內容大致文字表達意義類同。

(三) 項目相同只是文字表面有差異共有一項，在 Actilyse®仿單記載為「過去曾中風及合併糖尿病」，而全民健康保險藥品給付規定為「過去曾中風且合併糖尿病」。

(四) 項目相同但是內容有差異共有六項，分別為：

1. 關於臨床嚴重程度，美國原始研究和查驗登記記載為「NIHSS 不正常」、Actilyse®仿單為臨床(例如 NIHSS>25)及/或適當之影像術評估為嚴重之中風、全民健康保險藥品給付規定為臨床(例如 NIHSS>25 分)及/或適當之影像術評估為嚴重之中風(電腦斷層大於 1/3 中大腦動脈灌流區之低密度變化)。全民健康保險藥品給付規定對臨床嚴重程度之訂定更清楚在以電腦斷層檢查在中大腦動脈灌流區內，有大於 1/3

之低密度變化。然而，在其他區域並沒有訂定。另外，臨床嚴重程度記載為「(例如 NIHSS>25 分)」，究竟是代表 NIHSS>25 分即不能使用，抑或只是建議而沒有規範力並沒有說明。

2. 關於注射前在臨床上恢復速度和程度，美國原始研究和查驗登記記載為在臨床上快速恢復、Actilyse®仿單為輸注本藥前，急性缺血性中風的症狀已迅速改善或症狀輕微、中央健康保險局藥品給付規定為輸注本藥前，急性缺血性腦中風的症狀已迅速改善或症狀輕微。(例如 NIHSS<6 分)。臨床上恢復速度和程度記載為「(例如 NIHSS<6 分)」，究竟是代表 NIHSS<6 分即不能使用，抑或只是建議而沒有規範力也沒有說明。
3. 關於正接受抗凝血治療/凝血酶時間，美國原始研究和查驗登記記載為正接受抗凝血治療或凝血酶時間大於 15 秒、Actilyse®仿單及中央健康保險局藥品給付規定為病人正接受口服抗凝血劑，如 warfarin sodium (INR>1.3)。正接受抗凝血治療/凝血酶時間記載為「如 warfarin sodium (INR>1.3)」，究竟是代表 INR>1.3 即不能使用，抑或只是建議而沒有規範力並沒有說明。
4. 關於最近接受重大手術，美國原始

研究和查驗登記記載為最近 14 天內有接受重大手術、Actilyse®仿單及中央健康保險局藥品給付規定為過去 10 天內曾動過大手術或有嚴重創傷。中央健康保險局藥品給付規定較美國原始研究和查驗登記較寬鬆多 4 天時間。

5. 關於最近有胃腸道或泌尿道出血，美國原始研究和查驗登記記載為最近二十一天內有胃腸道或泌尿道出血、Actilyse®仿單及中央健康保險局藥品給付規定為最近三個月內曾患胃腸道潰瘍，也並沒有註明胃腸道潰瘍之急性或出血狀態。
6. 關於最近有進行在無法壓迫點處有動脈穿刺，美國原始研究和查驗登記記載為最近七天內有進行在無法壓迫點處有動脈穿刺、Actilyse®仿單及中央健康保險局藥品給付規定為過去十天內曾對無法壓制之部位施行血管穿刺。中央健康保險局藥品給付規定較美國原始研究和查驗登記較嚴謹多 4 天時間。

## 陸、Actilyse®屬性、排除條件之特性及給付規定中之文字意義和效果

### 一、Actilyse®屬性

Actilyse®屬於「醫師處方藥品」，依【藥事法施行細則】第三條「本法第八條第二項所稱醫師處方藥品，係指經中央衛

生主管機關審定，在藥品許可證上，載明須由醫師處方或限由醫師使用者。」，即凡使用 Actilyse® 之過程需由醫師加強觀察，並由醫師開立處方，再經藥局藥事人員確認無誤後調配。

一般而言，藥品在我國查驗、核准、登記和上市，其使用必須符合藥品適應症、劑量、方法，即屬於藥品仿單核准適應症內使用。若使用在非被核准的藥品適應症、劑量或方法時，即屬於藥品仿單核准適應症外使用[24]。在我國藥事法律上並沒有藥品仿單核准適應症外使用之定義，故依據衛生署行政命令解釋。雖然衛生署曾經公告醫字第 0910014830 號函<sup>4</sup>，說明醫師在藥品仿單核准適應症外使用應該注意之事項，但是並不代表醫師在藥品仿單核准適應症外使用時可以以此函作為阻卻違法事由。藥品仿單核准適應症外使用仍然受行政法規【藥事法】、【醫療法】、【醫師法】、【行政罰法】所管理，且病人有受傷害時亦涉及【民法】和【刑法】之論處[25]。

因此，在我國使用 Actilyse® 於缺血性

<sup>4</sup>行政院衛生署醫字第 0910014830 號(民國 91 年 02 月 08 日)內容為：藥品「仿單核准適應症外的使用」原則如下：(1)需基於治療疾病的需要(正當理由)，(2)需符合醫學原理及臨床藥理(合理使用)，(3)應據實告知病人，(4)不得違反藥品使用當時，已知的、具公信力的醫學文獻，(5)用藥應盡量以單方為主，如同時使用多種藥品，應特別注意其綜合使用的療效、藥品交互作用或不良反應等問題。From: [http://dohlaw.doh.gov.tw/Chi/FINT/FINTQRY04.asp?etype=\\*&keyword=%C2%FB%A7%C0%B0s%C0%F8%AAk&datatype=etype&typeid=\\*&recordNo=1](http://dohlaw.doh.gov.tw/Chi/FINT/FINTQRY04.asp?etype=*&keyword=%C2%FB%A7%C0%B0s%C0%F8%AAk&datatype=etype&typeid=*&recordNo=1)(最後閱覽日期：2010/09/11)。

腦中風，必須是由醫師處方，另外要確定三個狹義適應症的條件，分別是缺血性腦中風之初步診斷、使用劑量為 0.9 mg/kg 而最高量不超過 90 毫克、和投與方法是靜脈注射。

## 二、中央健康保險局排除條件之特性

在中央健康保險局藥品給付規定中設有排除條件[21]，排除條件是屬於禁忌、警告或注意事項，是基於醫學證據為了安全性而設立，亦有是由於醫療經濟效益所訂定，它的效果為：

1. 在醫療權利上，它是剝削病人接受醫療之限制；
2. 在醫療結果上，其風險大於、等於或只稍許低於利益；
3. 在行政上，它決定藥品給付或不給付之適當性；
4. 在法律上，它代表醫療委託契約履行給付之情事變更因素，和不作為或作為的侵權行為之理由。

因此，給付規定中設定排除條件在保險人(中央健康保險局)和被保險人(人民)、保險人和保險業務單位(醫院/醫師)、被保險人和保險業務單位三者互相之間，牽涉三方之權利/義務和契約履行，是故排除條件之訂定必須合理和合法。基於我國藥事法律系統規範，藥品使用之醫療行為必須依照藥品之適應症進行，茲就上述所發現 Actilyse® 藥品仿單和中央健康保險局藥品給付規定在排除條件上有差異者共三項，探討保險人、被保險人和保險業務單位互相之效果。

### 三、給付規定中之文字意義和效果

由於藥品給付規定爭議多出自規定中的不確定觀念，多源於文字意義之解釋，故必須對文字意義有統一解釋或共識。在使用限制的消極條件中，有多處出現「例如」，則必須認識「例如」的文字意義和效果，當牽涉法律之權利和義務時更必須與法律解讀方法接軌。茲將「例如」和「如」作文字意義之解釋，再探討它們在規定中的意義和效果。

#### (一)「例如」文字意義和效果

「例如」之文字意義和其效果大致上分為二種：

1. 以實例解釋文中名詞或語句之定義或狀況，諸如【固定污染源空氣污染物排放標準】第 5 條、【人身保險業財務報告編製準則】第 10 條、農藥廣告申請審核辦法第 5 條、【營利事業所得稅查核準則】第 77 條、【證券商財務報告編製準則】第 17 條等，為解釋之功能，亦具有規範之功能，但是並沒有限制其他解釋；
2. 以實例解釋文中名詞或語句之狀況，諸如【民用航空器及公務航空器飛航事故調查作業處理規則】第 5 條、藥品查驗登記審查準則—一人用血漿製劑之查驗登記第 7 條等，為解釋之功能，不具規範功能，亦沒有限制其他解釋。

因此，「例如」為以實例作為解釋之功能，規範功能則視內容而異，但是並沒有限制其他解釋的方法。

#### (二)「如」文字意義和效果

在法律文字意義中，「如」是指標準模式且有規範功能之效果，諸如【地籍測量實施規則】第 139 條、【農藥標示管理辦法】第 12 條、【道路交通標誌標線號誌設置規則】第 25 至 28 條等。

#### (三)「及/或」文字意義和效果

「及/或」(and/or) 是常用在法律和商業之名詞，代表關連性，舉例如「低血糖、腦瘤、及/或頭部外傷可以造成類似中風症狀」，解釋為「低血糖、腦瘤、或頭部外傷任何一種、二種或全部情況皆可以造成類似中風症狀」。為何不單獨使用「或」是由於在一般言詞上以「或」關連數項情況時，容易混淆只能有一種可能之選擇；若用「及」，又有包括全部之意思。「及/或」是一個介詞而非法律名詞，由於在普通法國家曾經發生「及」和「或」之爭議和訴訟，所以有法院認為應該不要再用如此介詞在法律條文上[25]。在我國的法律中，使用「及/或」已經並不多見，仍剩餘者包括【司法院及所屬機關訴願審議委員會審議規則】、【國家安全會議訴願審議委員會審議規則】、【原子能法施行細則】等。

最重要的是，「及/或」之文字意義與「或」相當，而效果則是任一項存在即可以成立。



## 柒、結付規定內容之差異在醫療、行政和司法的效果

### 一、臨床嚴重程度

#### (一) NIHSS

美國原始研究[2,18-19]和查驗登記[23]記載為「NIHSS 不正常」，在四個原始研究 [2,18-19] 中病人之 NIHSS 範圍由 1 分至 37 分，中間數為 12 分至 14 分；而由於腦出血多在 NIHSS>20 分之病人群中發生，故一般在臨床使用時多建議 NIHSS 在 20 分至 25 分以下。

我國登記核准之 Actilyse®仿單記載為「臨床(例如 NIHSS>25)評估為嚴重之中風」[17]，中央健康保險局藥品給付規定亦同[21]。美國腦中風醫學會 2007 年指引沒有明文限定 NIHSS>25 分時不能接受治療[26]，在研究中有病人 NIHSS 達 37 分仍予以注射治療；但是在 2002 年 5 月美國食物暨藥品管理局核准 Genetech Inc.修改 Actilyse®之原文仿單[23]，對 NIHSS 之建議為注意事項，內容為「除了上述列舉情況外，使用 Actilyse®治療缺血性腦中風在下列情況之風險會增加，必須衡量所得利益：1.病人在到達時有嚴重神經傷害(例如: NIHSS>22)。這樣會增加顱內出血之危險。」<sup>5</sup>。依原文仿單之文字

意義，「例如: NIHSS>22」是有解釋功能亦有規範功能指定「NIHSS>22」為上限。依本項藥品給付規定「臨床(例如 NIHSS>25)評估為嚴重之中風」之「例如 NIHSS>25」除了解釋定義與狀況之外應該也有規範功能，唯規範之程度不明確。

另外如上章所言，「例如 NIHSS>25」亦有不限其他臨床工具去評估疾病嚴重度，當病人之 NIHSS>25 分時，病人/家屬可能因而要求用其他工具去評估，增加醫病關係緊張和誤會。

#### (二) 影像術評估

在美國腦中風學會於 2007 年指引[26]，其中訂出病人接受血栓溶解劑治療，必須「電腦斷層並沒有多葉區域栓塞(低密度區域<1/3 大腦半球區域)」。

Actilyse®仿單只記載「適當之影像術評估為嚴重之中風」，而中央健康保險局藥品給付規定為「適當之影

---

Activase therapy to treat acute ischemic stroke may be increased in the following conditions and should be weighed against the anticipated benefits:

- Patients with severe neurological deficit (e.g., NIHSS >22) at presentation. There is an increased risk of intracranial hemorrhage in these patients.
- Patients with major early infarct signs on a computerized cranial tomography (CT) scan (e.g., substantial edema, mass effect, or midline shift).

From:

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2002/altegen051502LB.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/altegen051502LB.pdf) (最後閱覽日期：2010/09/11)

<sup>5</sup> Use in Acute Ischemic Stroke:

In addition to the previously listed conditions, the risks of

像術評估為嚴重之中風(電腦斷層大於 1/3 中大腦動脈灌流區之低密度變化)」[21]，則本項藥品給付規定並沒有違背仿單說明，且更清楚闡釋「電腦斷層大於 1/3 中大腦動脈灌流區之低密度變化」屬於嚴重之中風。所以，本加括說明應該是有解釋與規範功能。至於其他區域，本藥品給付規定沒有再加說明。

### (三) NIHSS 及影像術評估

本項藥品給付規定全文是「臨床(例如 NIHSS>25 分)及/或適當之影像術評估為嚴重之中風(電腦斷層大於 1/3 中大腦動脈灌流區之低密度變化)」，目的是希望篩檢出嚴重腦中風病人，避免因使用血栓溶解劑而導致出血性併發症。上述已經清楚地說明「例如 NIHSS>25」和「電腦斷層大於 1/3 中大腦動脈灌流區之低密度變化」分別代表臨床上和影像學上嚴重之中風且有規範功能。

但是如上章所言，本項藥品給付規定在「及/或」存在時卻增加項不確定文字意義，「及/或」是代表任何一項結果即可(或之意義)，抑或是必須二項結果皆符合(及之意義)？NIHSS 和影像檢查皆是屬於必需之檢查，任何一項結果皆代表嚴重之中風。制定者之原意應該是有二個想法，第一個是顧及在後腦循環區域發生缺血性中風時，雖然可能屬於較大範圍之小腦或腦幹傷害，但是電腦斷層未必能夠

在早期即可清楚顯示；第二個是在早期之大腦梗塞，其電腦斷層和 NIHSS 並不一定同步表現，尤其是電腦斷層必須有血管性水腫出現才能見到低密度變化，故在這些情形下，只能夠依賴 NIHSS 作為評估嚴重度之工具，也因此臨床和影像結果只意擇一即可。由於本項藥品給付規定排除條件屬於積極排除，故只要二項任何一項結果符合時，即可考慮排除血栓溶解劑注射治療。

但是在文字意義由病人或家屬判讀可能有不同結果，病人或家屬在心急情形之下，對「及」之認知可能認為必須二項皆存在才能排除治療之外，血栓溶解劑即可被要求使用，應非制定者在初時所預期，「及」在本項藥品給付規定顯見衝突。

### (四) 醫療、行政和法律之影響

本項藥品給付規定上述所提及之不確定觀念對醫療、行政和法律所帶來之影響分別為：

#### 1. 醫療爭議

「例如 NIHSS>25」文字意義明示除了 NIHSS 之外也可以用其他方法評估嚴重性，對期望急切的病人/家屬而言，或許要求用其他方法再評估，唯在本項藥品給付規定中，是以 NIHSS 作為臨床嚴重性評估唯一工具。「例如」之認知差距增加醫病矛盾，令醫事人員對判讀規定時產生困擾。

同樣「及/或」亦會讓病人/家屬對醫療提供者之作爲或不作爲產生疑慮，在有不可預期的傷害發生時，會加深初時之決定爲不適當的想法，尤其是在注射治療後發生出血性併發症時。

## 2. 行政爭議

在中央健康保險局行政管理上，本項藥品給付規定中「例如 NIHSS>25」，究竟是解釋或規範評估結果在藥品給付之適當性？且「例如 NIHSS>25」在解讀時，意指「NIHSS>25」是其中一個評估方法，也有其他方法，至於是甚麼方法在行政規定上卻厥如。在管理上，文字不明確且暗指可用其他方法評估卻沒有明示何種工具，帶來醫療提至於供者在執行保險業務上困擾。同樣，「及/或」之意義是單一項即可或二項必須同時存在，亦必須清楚分明。

## 3. 法律爭議

以照顧責任(duty of care)之標準而言，「例如 NIHSS>25」在醫療準則上之認定爲注意義務之重點，當「例如 NIHSS>25」只是解釋功能時，醫療人員是否有注意病人屬於嚴重之程度，而在告知和說明上有注意血栓溶解劑在嚴重程度之缺血性腦中風之醫療準則上，作爲和不作爲的結果。

當「例如 NIHSS>25」是規範

功能時，醫療人員是否有注意病人不應該接受血栓溶解劑治療；若因使用血栓溶解劑而發生傷害，則明顯有違反注意義務。

至於「及/或」之不確定觀念，依目前本項藥品給付規定之文字內容解讀，當病人二者任一存在而不接受注射治療後發生惡化，容易被認爲規定中含「及」，有不作爲之不適當情形；當病人二者任一存在接受注射治療後發生傷害，也容易被認爲規定中含「或」，有作爲之不適當情形。

## 4. 小結

本項藥品給付規定「臨床(例如 NIHSS>25 分)及/或適當之影像術評估爲嚴重之中風(電腦斷層大於 1/3 中大腦動脈灌流區之低密度變化)」，爭議點在於「例如」和「及/或」之不確定觀念，有必要再加修改。

## 二、臨床上恢復速度和程度

### (一) 給付規定差異

在臨床上恢復速度和程度方面，美國原始研究和查驗登記記載爲在「臨床上快速恢復」，所稱恢復是指 NIHSS 有改善 4 分或以上之意思 [2,18-19]，並不是指神經缺損完全恢復；在 2007 年美國心臟/腦中風學會最新指引 [26] 則指「神經缺損不應該只有輕微或獨立」，一般而言，NIHSS 若 ≤5 分被認爲神經缺損屬於輕度嚴

重性。

Actilyse®仿單記載為「輸注本藥前，急性缺血性中風的症狀已迅速改善或症狀輕微」，而中央健康保險局藥品給付規定則另外再加上「(例如 NIHSS<6 分)」，則究竟是代表 NIHSS<6 分即不能使用，抑或只是提示而沒有規範功能卻並沒有說明。

## (二) NIHSS 之定義

在本項藥品給付規定中，其實是包含二個部份；第一個是「症狀輕微」，第二個是「迅速改善」，二者皆是積極排除條件。「症狀輕微」在本項藥品給付規定中，亦如臨床嚴重度之情形相同，「例如 NIHSS<6 分」之規範功能程度如何，和是否可以用其他臨床評估工具代替 NIHSS，並不明確明示。

至於「迅速改善」達到排除治療之標準亦沒有明確說明，舉例若甲三小時內至急診時 NIHSS=26 分，十五分鐘後改善至 20 分；或甲至急診時 NIHSS=21 分，十五分鐘後改善至 15 分；又或甲至急診時 NIHSS=8 分，十五分鐘後改善至 3 分。上述三個情況，中者之 NIHSS 有進步多於 4 分但是仍然在 6 至 25 分之內，使用血栓溶解劑應比較沒有爭議。在前者由在符合排除條件改善至不符合排除條件；而後者是由不符合排除條件改善至排除條件。吾人無法得知病人「迅速改善」至何種程度，和變化起伏型態。

目前病人之 NIHSS 評估是在抵院後至注射治療前，因此 NIHSS「迅速改善」至 6 至 25 分之內，應該仍然符合注射治療之規定。

在 Actilyse®原文仿單針對本項排除條件翻譯為「以 Activase 在注射前治療輕微神經傷害或徵候快速進步之病人的安全性和有效性並沒有被評估。因此，並不建議治療輕微神經傷害或徵候快速進步之病人。」<sup>6</sup>，其中對「徵候快速進步」並沒有說明或定義，唯強調注射前應該亦是指注射前最後評估來確定治療之適當性。

## (三) 醫療、行政和法律之影響

### 1. 醫療爭議

如同臨床嚴重之程度，給付規定中「(例如 NIHSS<6 分)」之「例如」意思表示不確定，可被疑似有其他臨床評估工具的聯想，增加說明上之困擾。另外，是否為規範最低下限亦不確定。

「迅速改善」之標準亦不確定，若以準備注射前之 NIHSS 作為最後評估的標準，其 NIHSS 進步 4

<sup>6</sup> The safety and efficacy of treatment with Activase in patients with minor neurological deficit or with rapidly improving symptoms prior to the start of Activase administration has not been evaluated. Therefore, treatment of patients with minor neurological deficit or with rapidly improving symptoms is not recommended. From: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2002/altegen051502LB.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/altegen051502LB.pdf) (最後閱覽日期：2010/09/10)

分或以上，可以統一標準方式。唯在本來符合注射治療下因有「迅速改善」而在三小時內又立即惡化時，可能因為不作為而發生爭端。

## 2. 行政爭議

本項藥品給付規定「輸注本藥前，急性缺血性腦中風的症狀已迅速改善或症狀輕微。(例如 NIHSS<6 分)」，主要目的是不給付的適當性，然而「症狀已迅速改善」之標準和「症狀輕微。(例如 NIHSS<6 分)」之文字定義必須清楚和明確，否則容易引起爭議。

## 3. 法律爭議

本項藥品給付規定屬於消極排除條件，當病人之臨床症狀趨向改善或輕微時，可以排除在治療之外，概由於在此情況下注射血栓溶解劑所可能發生之副作用，較所得之利益高、相等或稍低。若病人符合本項條件，即有剝奪病人改善之機會，所以其評估尤其重要，評估錯誤導致病人錯失治療之機會，違反注意義務乃業務過失。

臺灣台北地方法院 95 醫 11 號案例[8]是原告當事人突然發生單側肢體和臉部無力及麻木感，合併有語言上構音困難，由於在發生神經症狀至醫院約 40 分鐘之時間後有部份恢復，因而沒有予以血栓溶解劑治療。唯病人逐漸惡化終致死亡，概由於基底動脈阻塞所致。本

案例被告當事人被法院宣判有醫療業務過失，明顯為「迅速改善」醫療、行政和司法在認知上之差別所致。

## (四) 小結

本項藥品給付規定之爭議亦是「例如」之規範程度，與「迅速改善」之處理方法，由於症狀改善而又突然惡化，多數病人/家屬恐難接受事實，而容易產生情緒轉移而爭執不斷。

## 三、其他狀況

### (一) 給付規定內容

全民健康保險的藥品給付規定，特別加上「其他(例如在排除條件未提到但會增加出血危險狀況，如洗腎患者、嚴重心衰竭或身體太衰弱者)」，為 Actilyse®仿單中所未提及，屬於保險給付之排除積極條件。在 Actilyse®原文仿單中只有提及會增加出血情形，而在本項規定中卻另外加上「洗腎患者、嚴重心衰竭或身體太衰弱者」。如上章所言，「如」是指標準模式且有規範功能之效果，以此對比本給付規定，即洗腎患者、嚴重心衰竭或身體太衰弱者任一情況即為血栓溶解劑治療之排除條件。然而本給付規定又在始語加上「例如」，更增添本語句文字意義的複雜性，制定者之本意應該是藉本給付規定，將積極排除條件擴大至更大的範圍，尤其是在先前並沒有說明之有出血風險之狀況。但是，增列「如」三種情況之效

果，反而被誤會這三種情況就是代表「例如在排除條件未提到但會增加出血危險狀況」。

## (二) 醫療、行政和法律之影響

### 1. 醫療爭議

由於在美國或其他國家之指引，並沒有將洗腎患者排除在血栓溶解劑治療之外，若在本項藥品給付規定，雖然洗腎患者接受基本檢驗或檢查後沒有異常血液凝固之數據，但是容易因為醫療人員引用本給付規定被排除在治療之外。

「身體太衰弱」為一個不確定之觀念，如何訂定，頗費周章。

由本項藥品給付規定內容視之，醫師主觀上判定之部份較多。

### 2. 行政爭議

本項藥品給付規定主要目的是不給付的適當性，然而若洗腎患者基本血液檢驗並無異常時、或心臟第三期衰竭卻臨床徵候不明顯時接受治療，行政機關對不確定之規定應明確化。

### 3. 法律爭議

本項藥品給付規定屬於積極排除條件，所以積極評估後排除治療為其目的，唯本項藥品給付規定之內容比較廣泛和含糊，原因是賦與醫療人員更多空間裁量醫療方向。但是若範圍過大，容易發生排除是否適當之疑慮，引起不作為之爭議。

美國 *Poteet v. Polk County*<sup>7</sup> 案例是原告於 2004 年 11 月昏倒且呼吸衰竭被送至醫院，電腦斷層沒有發現異常，三天後經核磁共振證明為基底動脈阻塞，病人雖然康復但是殘留嚴重後遺症。法院認為醫療人員沒有再進一步排除而讓病人無法接受血栓溶解劑治療之機會，有醫療過失。若本案例在臺灣發生，相信法院亦可能有相同看法。若如此則在排除治療之外時，究竟是否應該再加檢驗或檢查項目呢？

## (三) 小結

本項藥品給付規定給醫療人員頗大的裁量空間，甚至可以幫助臨床嚴重程度與臨床上恢復速度和程度之不足。但是其爭議亦是「如」之設定和內容範圍過大，而容易因為認知不同而產生爭執。

## 捌、臨床應用血栓溶解劑爭議之解決方法

由上述探討得知，若以在我國登記核准的 Actilyse® 仿單為藥事法規的標準，則中央健康保險局對缺血性腦中風使用血栓溶解劑治療，積極和消極條件與仿單幾乎相同，其中只有三處有疑慮，而疑慮主要分為文字意義和效果不確定、定義不確定、與「其他」之內容不確定。在討論和

<sup>7</sup> *Poteet v. Polk County*. WL 31066 (E.D.Tenn.), 2007.

表三：「急性缺血性腦中風之血栓溶解治療檢查表」有爭議處在建議修改前和修改後比較

修改前	修改後
1. 臨床(例如 NIHSS>25 分)及/或適當之影像術評估為嚴重之中風(電腦斷層大於 1/3 中大腦動脈灌流區之低密度變化)	臨床(如 NIHSS>25 分)或適當之影像術評估為嚴重之中風(電腦斷層大於 1/3 中大腦動脈灌流區之低密度變化)
2. 輸注本藥前，急性缺血性腦中風的症狀已迅速改善或症狀輕微。(例如 NIHSS<6 分)	輸注本藥前，急性缺血性腦中風的症狀已迅速改善(如 NIHSS 進步 4 分或以上)或症狀輕微(如 NIHSS<6 分)
3. 其他(例如在排除條件未提到但會增加出血危險狀況，如洗腎患者、嚴重心衰竭或身體太衰弱者)	其他在排除條件中未提到但會增加出血危險之狀況，或在評估下治療之風險過高者。

分析爭議原因後，解決之方法應為小幅修改規定之內容和加強定義之解釋(表三)。

### 一、臨床嚴重程度

「臨床(例如 NIHSS>25 分)及/或適當之影像術評估為嚴重之中風(電腦斷層大於 1/3 中大腦動脈灌流區之低密度變化)。」條文中，由於 NIHSS 是唯一評估工具，且「例如」之規範性並不確定，為了省卻爭議，「例如」可修改為「如」。

另外，既然前段和後段任一即屬於排除治療之情況，亦未有其他可排除關連性項目，「及/或」可修改為「或」。

在修改後，本條文為「臨床(如 NIHSS>25 分)或適當之影像術評估為嚴重之中風(電腦斷層大於 1/3 中大腦動脈灌流區之低密度變化)。」。

### 二、臨床上恢復速度和程度

「輸注本藥前，急性缺血性腦中風的症狀已迅速改善或症狀輕微。(例如 NIHSS<6 分)」條文中，亦由於 NIHSS 是

唯一評估工具，且「例如」之規範性並不確定，為了省卻爭議，「例如」可修改為「如」。「迅速改善」依照藥品適應症申請之原始研究所訂的 NIHSS $\geq$ 4 分。

在修改後，本條文為「輸注本藥前，急性缺血性腦中風的症狀已迅速改善(如 NIHSS 進步 4 分或以上)或症狀輕微(如 NIHSS<6 分)」。

### 三、其他狀況

「其他(例如在排除條件未提到但會增加出血危險狀況，如洗腎患者、嚴重心衰竭或身體太衰弱者)。」條文中，「例如」之效果不確定，「如」之規範則限定三個情況屬於必然排除之情況。既然本條文之目的是讓醫事人員對評估使用血栓溶解劑之排除條件，有更靈活之裁量權；在另一方面，又要保存 Actilyse®原文仿單中提及之高出血風險狀況，可以將「例如」刪除，「如」以下情況刪除，在原來文中「如洗腎患者...」取代為「或在評估下治療之風險過

高者」。

在修改後，本條文為「其他在排除條件中未提到但會增加出血危險之狀況，或在評估下治療之風險過高者。」。

## 玖、血栓溶解劑藥品給付規定未來挑戰

血栓溶解劑是目前唯一在全世界核准上市，使用在急性期的缺血性腦中風，它被寄於厚望是源於缺血性腦中風並沒有任何有效之治療方法。管理者從此點思考，當了解血栓溶解劑在醫療提供者和醫療消費者面之殷切冀望和需要。但是由於為了安全起見，使用血栓溶解劑又要接受多項評估，通過後才能使用，這些排除條件之確定性和信賴性必須符合醫學原則，才能有說服力，讓被剝奪治療權利的人接受事實。

近來關於血栓溶解劑治療缺血性腦中風之研究非常蓬勃，其治療時間已經由 3 小時延長至 4.5 小時，然而所帶來之出血性併發症亦相對增加。中央健康保險局必須面對醫療提供者和醫療消費者延長治療空窗時間至 4.5 小時的要求，更重要的是，在使用血栓溶解劑治療缺血性腦中風開放後，雖然醫事人員一致強調其有效性，但是在衡量正面治療效益和負面醫療損失時之差額時，對治療空窗時間開放至 4.5 小時，必須謹慎應對。

## 拾、結論

我國全民健康保險血栓溶解劑在缺血

性腦中風之給付規定，條文幾乎繼受 Actilyse® 仿單上之禁忌症、警告、及注意事項而來，只有少許差異。然而，在關於臨床嚴重程度、臨床上恢復速度和程度及其他項目中，文字意義不確定，影響醫事人員及病人/家屬判讀時有認知差別，對管理者而言亦必須常常費心解釋，司法機關以其法律解釋方法去解讀時恐又有新的意義。因此，將血栓溶解劑給付規定中的文字意義改善，讓病人/家屬、醫療提供者、行政管理、和法律人員對條文之認知趨向一致，減少分歧，才是社會安定之良策。

## 參考文獻

1. Campbell J, Hilleman D. Recombinant peptides in thrombolysis. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(5):529-36.
2. Anonymous. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(24):1581-7.
3. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD000213.
4. Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD000213.
5. Liang BA, Lew R, Zivin JA. Review of



- tissue plasminogen activator, ischemic stroke, and potential legal issues. Arch Neurol 2008;65(11):1429-33.
6. Liang BA, Zivin JA. Empirical characteristics of litigation involving tissue plasminogen activator and ischemic stroke. Ann Emerg Med 2008; 52(2):160-4.
  7. Weintraub MI. Thrombolysis (tissue plasminogen activator) in stroke: a medicolegal quagmire. Stroke 2006;37(7): 1917-22.
  8. 臺灣台北地方法院 95,醫,11
  9. 臺灣板橋地方法院 96,醫,1
  10. 臺灣高雄地方法院 94,醫,8
  11. 臺灣臺中分院 96,醫上,1
  12. 臺灣臺南分院 93,醫上,1
  13. 臺灣臺南地方法院 96,醫,2
  14. Lindley RI. Thrombolysis in acute ischaemic stroke: a guide to patient selection. CNS Drugs 2005;19(6):539-51.
  15. Label and Approval History (Activase), FDA. From: [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fu seaction=Search.Label\\_ApprovalHistory #apphist](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fu seaction=Search.Label_ApprovalHistory #apphist) (最後閱覽日期：2010/09/11)
  16. 行政院署署署食物藥品管理局：藥品許可證查詢系統(衛署藥輸字第 016526 號)。From: <http://203.65.100.151/DO8180A.asp> (最後閱覽日期：2010/09/11)
  17. 行政院署署署食物藥品管理局：藥品許可證查詢系統(衛署菌疫輸字第 000743 號)。From: <http://203.65.100.151/DO8180A.asp> (最後閱覽日期：2010/09/11)
  18. Brott TG, Haley EC Jr, Levy DE, et al. Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. Stroke 1992;23(5):632-40.
  19. Haley EC Jr, Levy DE, Brott TG, et al. Urgent therapy for stroke. Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91-180 minutes from onset. Stroke 1992;23(5):641-5.
  20. 中央健康保險局：藥品給付規定內容，第二章，心臟血管及腎臟藥物。From: [http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital\\_file/chap2.doc](http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital_file/chap2.doc) (最後閱覽日期：2010/09/11)
  21. 中央健康保險局：急性缺血性腦中風之血栓溶解治療檢查表。[http://www.nhi.gov.tw/webdata/AttachFiles/Attach\\_13421\\_1\\_Attach\\_12289\\_1\\_附表\\_2-C.doc](http://www.nhi.gov.tw/webdata/AttachFiles/Attach_13421_1_Attach_12289_1_附表_2-C.doc) (最後閱覽日期：2010/09/11)
  22. 中央健康保險局：全民健康保險使用 r-TPA (Actilyse)申請表(急性缺血性腦中風病患用) [http://www.nhi.gov.tw/webdata/AttachFiles/Attach\\_13420\\_1\\_Attach\\_12288\\_1\\_附表\\_2-B.doc](http://www.nhi.gov.tw/webdata/AttachFiles/Attach_13420_1_Attach_12288_1_附表_2-B.doc)(最後閱覽日期：2010/09/11)
  23. U.S. Federal Food and Drug Administration: Clinical review (I)-Activase.

From: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm080830.pdf>

24. 陳偉熹：藥品仿單核准適應症外使用之法律研究-以醫療人權為中心。國立高雄第一科技大學科技法律研究所碩士論文，2010年8月
25. Solan L. *The language of Judges*. Chicago, 1993.
26. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke* 2007;38:1655-11