

出國報告 (出國類別：參加會議)

**參加第十七屆世界疼痛大會
(17th World Congress on Pain)報告**

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

出國人 職稱：組長

姓名：蔡文瑛

出國地點：美國麻薩諸塞州波士頓

出國期間：107年9月10日至107年9月19日

報告日期：民國107年11月27日

摘 要

第十七屆世界疼痛大會（World Congress on Pain，WCP）於2018年9月12日至9月16日在美國麻薩諸塞州波士頓的波士頓會展中心舉行。大會由國際疼痛研究協會（International Association for the Study of Pain，IASP）主辦。WCP是全球醫學疼痛管理、疼痛臨床診斷、製藥及醫學教育領域中重要會議，參加會議汲取全球疼痛相關治療、藥品使用管理及科技進展，同時發表壁報論文「Trends in major synthetic opioid analgesic consumption in Taiwan，2008-2017」分享台灣經驗。心得建議：一、持續關注具創新及成本效益的疼痛治療新科技；二、慢性疼痛使用類鴉片類成癮藥品與管理的平衡；三、醫療人員與病人全方位的疼痛教育。

參加第十七屆世界疼痛大會 (17th World Congress on Pain)報告

目 錄

| | | |
|-----|------------|----|
| 第一章 | 目 的 | 1 |
| 第二章 | 過 程 | 2 |
| 第三章 | 心 得 | 4 |
| 第四章 | 建議事項 | 21 |
| 附 件 | 壁報論文 | 23 |

第一章 目 的

第十七屆世界疼痛大會(17th World Congress on Pain, WCP)於2018年9月12日至16日在美國麻薩諸塞州波士頓召開，由國際疼痛研究協會(International Association for the Study of Pain, IASP)主辦。WCP是全球醫學疼痛管理、疼痛臨床診斷、製藥及醫學教育領域中重要會議。

本署管制藥品組，職司管制藥品管理，管制藥品包括成癮性麻醉藥品、影響精神藥品及其他認為有加強管理必要之藥品。成癮性麻醉藥品具有強效的止痛作用，適當使用，可緩解中度到重度疼痛，提升疼痛病人的生活品質；惟其易致成癮的特性，如果不當使用，可能成癮，如何兼顧疼痛治療與醫療合理使用及避免不當使用，對疼痛相關治療、藥品使用管理及科技進展有必要與時俱進，同時藉由WCP發表壁報論文「Trends in major synthetic opioid analgesic consumption in Taiwan, 2008-2017」分享台灣經驗。

第二章 過 程

第十七屆世界疼痛大會(17th World Congress on Pain)

| <u>日 期</u> | <u>行 程 內 容</u> |
|-------------|---|
| 9 月 10-11 日 | 啟程 (桃園機場-美國舊金山-麻薩諸塞州波士頓) 辦理報到 |
| 9 月 12-16 日 | 會議，壁報論文 |
| 9 月 17-19 日 | 返程 (美國波士頓羅根國際機場-紐約甘迺迪機場- 桃園機場) |

Congress Schedule at a Glance

| | September 12 | September 13 | September 14 | September 15 | September 16 |
|-------------------------|--|--|--|---|--|
| 8:00 a.m. | Morning Refresher Courses (8:30 a.m.-12:00 p.m.) | Posters Open | | | |
| 8:15 a.m. - 9:30 a.m. | | IASP Presidential Address Plenary Session | Plenary Session | | |
| 9:00 a.m. | | Exhibition Open (9:00 a.m.-6:00 p.m.) | | | Exhibition Open (9:00 a.m.-4:30 p.m.) |
| 9:30 a.m. - 10:30 a.m. | | Poster Discussion (even-number posters) | | | |
| 10:45 a.m. - 12:15 p.m. | | Topical Workshops | | | IASP General Assembly (10:45 a.m.-12:00 p.m.) |
| 12:15 p.m. - 2:00 p.m. | | Afternoon Refresher Courses (1:00 - 4:30 p.m.) | Lunch Break / SIG Meeting / Special Sessions Industry –Sponsored Associated Symposia (Friday only, 12:45 – 1:45 p.m.) | | |
| 2:00 p.m. - 3:15 p.m. | Plenary Session | | | Topical Workshops (1:30 - 3:00 p.m.) | |
| 3:15 p.m. - 4:15 p.m. | Poster Discussion (odd-number posters) | | | Poster Discussion (3:00 - 4:00 p.m.) | |
| 4:30 p.m. - 6:00 p.m. | Topical Workshops | | | Closing Plenary Session (4:15 - 5:30 p.m.) | |
| 6:00 p.m. | Welcome Reception (5:00 - 7:00 p.m.) | End of Posters | | | |
| 6:30 p.m. - 8:00 p.m. | | Trainee Reception | SIG Meetings | | |

第三章 心得

第十七屆世界疼痛大會（World Congress on Pain，WCP）於 2018 年 9 月 12 日至 9 月 16 日在美國麻薩諸塞州波士頓的波士頓會展中心舉行。該會議由國際疼痛研究協會（International Association for the Study of Pain，IASP）主辦。WCP 每兩年舉辦一次大會。今年會議有來自全球 130 多個國家，近 6000 名專家學者參加，包括疼痛醫學、麻醉學、神經科學、藥理學、心理學、社會科學、物理醫學及復健治療領域。WCP 是醫學疼痛管理、疼痛臨床診斷、製藥及醫學教育領域中重要會議，IASP 致力於改善全球疼痛緩解，其匯集科學家、臨床醫師、醫療保健提供者及政策制定者之疼痛研究成果，並將其轉譯為改善全球疼痛的方法。

本屆 WCP 倡議跨學科疼痛治療（interdisciplinary pain treatment），即整合多學科團隊提供多模式，以生物心理社會模式（biopsychosocial model）進行疼痛治療及評估。

運動員疼痛管理的議題首次在 WCP 會議中開闢特別專題講座，由提供者、政策制定者和運動員的觀點，探討疼痛管理，就此議題有多面向討論。

IASP 說明 WHO 的 ICD（the International Classification of Diseases）-11 倡議的摘要和現狀工作。ICD-11 是死亡率和罹病率統計數據的全球健康資訊標準，第 11 次修訂正進行中，定版的 ICD-11 將於 2018 年由 WHO 發布，ICD-11 使用於臨床照護及研究，以定義疾病和研究疾病模式，健康照護管理、監測結果和分配資源，有助於監測全球的死亡率和罹病率，全球近 70% 的衛生支出用（約 35 億美元）使用 ICD 進行資源分配。

WCP 提供醫療照護提供者和慢性疼痛病患對話，從病患角度

瞭解其自我管理及疼痛處理之韌性，傾聽病患的聲音，瞭解驗證病患之體驗及整合病患敘述，作為有效照護治療的重要參考，強調病患需要積極參與疼痛照護的必要性。

大會以全體講座 (plenary lecture)、進修課程 (refreshment courses)、專題講座 (special workshop)、工作坊 (topical workshops) 及壁報論文討論方式，同時間多項議題同時進行深入探討。全體講座邀請國際知名疼痛研究和治療、基礎科學、臨床醫學領域專家及獲得傑出獎者分享最新研究進展。作者在 WCP 發表壁報論文「Trends in major synthetic opioid analgesic consumption in Taiwan, 2008-2017」分享台灣經驗。以下謹就業務相關議題作心得報告。

一、WHO 公共衛生模式的疼痛管理

1920 年 Dr. Winslow 定義公共衛生是預防疾病、延長壽命、並促進健康的科學與藝術，藉由組織性力量與充分資訊數據，由社會、組織、公私部門、社區與個人共同推動。WCP 多位學者以 WHO 公共衛生模式闡論疼痛管理，包括政策、藥品、執行、教育面向。

政策面重點為，決策者、監管者，乃至世界衛生組織，非政府組織在制定政策或指導原則。緩和治療 (palliative treatment) 應為國家的衛生政策，提供經費及服務模型支持緩和治療。以法規推行並強調藥品的可及性及教育的重要。

藥品可得面向，藥劑師、藥品監管機構、執法機構扮演重要角色，類鴉片類藥品為必備藥物，相關進口配額、成本、處方，分配，調劑、管理，均環環相扣。

執行面必須專業協會團體、管理者、意見領袖共同合作，制定相關標準、指引、注意事項，人員的教育訓練，相關資源的挹

注、策略計畫制定。

教育面包括媒體和公關，醫療保健提供者、緩和治療專家，家庭照護者的共同參與。

二、全球疾病負擔 - 疼痛的影響

研究數據顯示在 1997-2005 年間，全美有脊椎相關問題的成年人其醫療支出遠高於無脊椎問題者，此族群中有很大部分，屬於慢性疼痛者；比較 2010 年與 1998 年，51 歲以上慢性疼痛患者盛行率成長 10%；大約同期間，美國 CDC 統計資料顯示，類鴉片類止痛劑致死案例自 2002 年起不斷攀升，至 2016 年死亡案例達 19,354 人。顯示近年來，美國大量使用類鴉片類藥品治療慢性脊椎疼痛患者，醫療花費日益增加，然治療成果並未獲得有效改善，反而導致類鴉片類藥品過量致死情形日益惡化。

澳洲雪梨大學公衛及疼痛醫學院 Dr. Fiona Blyth 醫師為疼痛流行病學家，在全體會員講座就該議題專題演講，闡述全球疾病負擔中疼痛的貢獻，人口變化對全球疼痛負擔的影響，科學和政策應對。

疼痛負擔以全球、區域、國家觀點而言，包涵家庭、照顧者、社區、工作場所、家庭及衛生系統之經濟，乃至廣泛的經濟。微觀包括個體的生物、心理、社會及經濟學方面。

Dr. Blyth 指出減輕疼痛負擔的公共衛生框架包括初級預防的減少風險因子，建立保護因子，預防疾病、事故、傷害、手術的發生。次級預防有急性問題的管理、復健，及早認識持續存在的問題、早期管理生命歷程。三級預防包括減輕失能、痛苦情緒、社會劣勢慢性症狀的負擔。

自 1990 年代，全球疾病負擔 (global burden of disease, GBD)

在 WHO 和國家層面的衛生項目分配資金決策過程，具有很大的影響力，2010 年 GBD 研究指出在 291 個病症中，下背痛(low back pain) 的失能負擔最高，占總體負擔的第 6 高，大於 80 百萬天的殘疾人生活 (million days lived with disability)。1990 至 2010 年間，開發中國家的下背痛失能年增加 57%，已開發國則成長 16%。2016 估算 GBD，下背痛仍然是全球非致命性健康負擔的主要原因。在 2006 至 2016 年間，估計患有腰背部和頸部疼痛的殘疾年數增加了 19.3%，大體而言，這種增加是由於人口老齡化而不是下背痛發病率增加。

在 WHO 網站 (<http://www.who.int/chp/topics/reheumatic/en/>) 標題「即將推出：新的慢性風濕病網站」，但截至目前至少經過 3 年，仍在等待中。全球政策目前仍持續關注心血管疾病、慢性呼吸系統疾病、糖尿病及癌症四大非傳染性疾病，持續聚焦於過早死亡（致死負擔）。儘管在過去五年中，非致命負擔已成為全球總體疾病負擔的最大因素，死亡主導著疾病測量負擔的建構，這對於具有大量非致命負擔和相對低致命負擔的疼痛和其他高負擔健康狀況是有問題的。

各國對下背痛疾病負擔估算方式，有從流行病學研究中確定常見的下背痛（LBP）模式，無論是急或慢性疼痛；標準化定義 LBP；嚴重程度差異；發病率、盛行率、持續時間（死亡率）；失能殘疾加權（基於偏好的隨機配對健康狀態方法）。

疾病負擔的量測方法隨時間推進有更精準量測方式，在 1600 年代以死亡率量測，有近 75% 死因於傳染病、營養不良、分娩併發症，心血管疾病和癌症僅占死亡人數的 6%；1947 年潛在的生命年損失 (potential years of life lost, PYLLs)；1960 年代健康調整生命年 (health-adjusted life years, HALYs) 及質量調整生命年

(Quality-adjusted life years, QALYs)；1990年代至目前，全球疾病和殘疾調整生命年負擔 (global burden of disease and disability-adjusted life years, DALYs)

疼痛負擔議題的關注，推展政策可由三方面著手。一、疼痛負擔證據：全球衛生政策議程中提升認知宣導工具；強調全球疼痛負擔的重要性；發展疼痛負擔相關資訊，如對關係的影響和參與社會的能力；社會和經濟成本。二、面對當前的疼痛負擔：包括更廣泛的處理非傳染性疾病的綜合系統及方法；適合年齡且可實現的資源；發展有關個人和社會利益的資訊。三、預防疼痛：綜合政策方針包括針對特定疼痛如早期識別和介入以預防急性至慢性疼痛轉變，針對共同的慢性疾病，例如減少肥胖。

全球疼痛負擔尚未完全衡量，但現有證據顯示，它是全球殘疾的主要原因；人口高齡化仍將是推動全球疼痛負擔的強大力量，並且在開發中國家迅速發生。總的來說，我們足夠了解全球政策響應的案例，以及改革的前進方向。

三、疼痛教育的創新教學和評估策略

創新疼痛教育及教學評估策略，強調以病人為中心的治療計畫，遠距學習和創造性技術，旨在提高跨專業疼痛照護能力。本單元以分組討論進行議題之實作，採學員隨意坐，依桌位分組，本小組成員有來自瑞士、英國、加拿大、美國的學者、臨床專家，經近2小時討論，腦力激盪，共同完成學習評估報告。

針對學習者採跨學科互動式學習，提高疼痛管理包括知識、態度及溝通技巧之技能，將有利其後續之教育或職場之服務。所謂跨專業技能 (Inter-professional practice, IPE) 係為領域團隊合作，需要積極參與學習過程，不能僅僅是向多個學科講課。強調不同學科間之精細協同，共同構建，以問題導向學習。強調以病患為

中心之服務，病患允許學生學習或練習人際關係和溝通技巧，過程需要不同專業人士的參與，參與應循學生在課程的早期觀察，然後在課程後面參與團隊過程。學習者評價包括態度及知識的前後調查問卷，決策技能，團隊合作和知識的評估。相關潛在的障礙必須注意，例如無法訪問所在地的不同學科；沒有醫學或物理治療學校；訪問真實患者或模擬患者，在不同的學科可能有不同的時間安排學習過程。

四、應用行動醫療（mobile Health，mHealth）技術於醫療照護

美國哈佛醫學院麻醉與精神病學教授 Dr. Robert N. Jamison 指出慢性疼痛與其他疾病支出費用相比，相對是昂貴的，以 2008 年美國國家衛生研究院（national institutes of health）醫療支出小組調查（medical expenditure panel survey）估算年支出費用，心臟病需約 3,090 億美元，癌症 2,430 億美元，糖尿病 1,880 億美元，慢性疼痛 5,600 至 6,350 億美元，嚴重疼痛病人的費用是無疼痛者的 3 倍以上，有必要採用新方法以降低慢性疼痛的患病率及成本。行動醫療（mHealth）技術是當今醫療照護領域，快速發展的技術，有望使醫療照護更好，更有效。

當病人積極參與治療時，醫療照護將更有效率。自我管理和患者參與對於成功的病例管理至關重要，尤其是在需求及成本較高的高齡患者，它能有效提高生活質量的功能自主性及減少醫院使用。

高齡疼痛照護中使用 mHealth 設備，能提升患者自我管理。疼痛的 mHealth 包括慢性疼痛評估（遠距數據輸入）；醫療管理（遠距醫療）；心理學方法（線上自我管理的認知行為療法）；復健（活動和運動的監測）。

現有證據顯示健康設備用於疼痛管理情況，使用 mHealth 在

醫療照護的好處，例如退化性關節炎患者使用 mHealth app，其可發送動機訊息並記錄疼痛和情緒，提高 35.8% 的行動力。使用 mHealth app 的高齡者其疼痛應對技能顯著提升，對於慢性疼痛的老年人利用線上疼痛應對技能，6 個月後疼痛、抑鬱及焦慮症狀均顯著減輕。患有退化性關節炎的患者在完成線上疼痛管理計畫後表現出疼痛和疼痛干擾均有顯著改善。

目前管理慢性疼痛的 app 有疼痛自我管理、我的疼痛日記、WebMD 疼痛教練、Catch MyPain、慢性疼痛追蹤器、疼痛技巧、Pain Squad App。在評估 205 多個 app，發現較少提供實證內容和疼痛管理策略，大多數 app 醫療專業人員參與不多。大部分提供自我監控（79.5%），疼痛教育（59.8%）或兩者（13.8%）。較少提供互動社交支持（2.2%）和目標設定（1.8%）。很少 app 符合自我監控，目標設定，技能培訓，社會支持和教育的 5 個領域。

Dr. Wethington 在 2018 年 Cornell 共識會議建議高齡疼痛研究方向有：開展探討提高高齡者對 mHealth 行動健康的可及性研究；擴大對 mHealth 傳感（sensing）應用的研究；啟動和維持患者行為改變；mHealth 網絡安全和隱私問題。

雖然現今 mHealth 仍有許多限制，例如疼痛專家和患者很少參與 mHealth 開發，難以將評估納入電子病歷，醫師及醫療服務提供者採用意願。很少有縱向對照臨床試驗，醫療照護利用率下降之實證。同時，mHealth 疼痛照護面臨的挑戰包括資訊不足，需要受眾參與，需要是關係型的，需要激勵，需要適應性，需要防呆，需要有趣，需要證明關懷。然掌握當前的知識，相信隨著科技進步，未來前景可預期。

1993 年 IASP 第 7 屆 WCP 大會，Dr. Jamison 提出「計算機將在評估和監測未來的疼痛方面發揮重要作用」。本屆大會 Dr.

Jamison 預期 2043 年將是「機器學習將在疼痛管理中發揮重要作用；智慧設備將用於感知情緒和疼痛（人力資源，語音和臉部識別）；帶有視頻的可穿戴設備和移動監視器將定期用於跟蹤進度；口袋數字成像將越來越多地使用數字遠距診斷。」

五、運用生理活動（physical activity）調節疼痛

美國愛荷華大學物理治療和復健學系 Dr. Kathleen Sluka，從神經科學、藥理、生理學面向，分享其團隊就生理活動如何調節疼痛及其機制之研究成果。臨床上的疼痛，例如癌症、癡呆、糖尿病、心血管疾病、抑鬱症引起的疼痛，因活動引起疼痛，或慢性疼痛的人，通過身體活動表現出更多的疼痛。身體不活躍，顯示功能下降，身體不活動是一種健康問題。

身體活動和運動對疼痛是有效的，Dr. Sluka 以物理治療對減少長骨骨折患者殘疾時間的影響為例，提出具有說服力的實證數據說明，顯示物理治療具有極佳經濟效益。在鎖骨和橈骨或尺骨的骨折中，殘疾時間不應該很長，但在很大程度上亦不可能縮短時間，數據顯示經由身體活動及運動，每種情況下的殘疾率都降低了 10% 以上。對於股骨，脛骨或腓骨，減少就更顯著，例如，超過 25%，小腿殘疾時間縮短為一個月；股骨殘疾時間縮短兩個月。就費用而言，每年節省大約 4000 美元。雖然骨折僅占年總傷害的一小部分，其減少殘疾是具有成本效益的。相關研究顯示運動對慢性疼痛例如纖維肌痛、骨性關節炎、類風濕關節炎、腰背疼痛、頸部疼痛、肌筋膜疼痛、肌腱炎及肩部疼痛是有效的，慢性疼痛的風險會降低。實證建議疼痛治療，可採行自我健康管理計畫，從事肌力訓練及有氧運動。運動類型不重要，但需要提高運動依從性，運動的持續性包括監督、動機、整合到日常活動中、給患者選擇運動方案、家庭或團體的參與及教育。

運動是一種多模式治療，包括組織傷害性疼痛（nociceptive pain）、神經病變痛（neuropathic pain）均可透過運動紓緩。

Dr. Sluka 以免疫系統、心理、社會及動作系統功能（motor system function）之科學實證說明身體活動和運動對疼痛是有效的。疼痛表徵是活動調節激發和抑制之間的平衡，之所以疼痛，是因促進 M1s 抗炎細胞因子，抑制 M2s 抗炎細胞因子；促進麩胺酸（glutamate）、NMDA，抑制 opioid、serotonin 等之活性。運動改變了心理因素、周邊及中樞免疫功能、加強 endogenous opioid 與 serotonin 分泌，強化止痛效果。serotonin 具有增加鎮靜大腦的功能，serotonin 缺乏與較高的壓力，焦慮和抑鬱直接相關。

根據 Dr. Sluka 團隊多年來所做的研究結果顯示使用經皮神經電刺激器（Transcutaneous Electrical Nerve Stimulator, TENS）能減緩下背痛，並認為 TENS 能增加腦內啡與 serotonin 作用，減少 glutamate 與 NMDA 活化細小神經作用，以達到止痛效果。TENS 與持續的動作控制運動(motor control exercise, MCE)過去都被認為能夠治療疼痛。其中 TENS 是指以電刺激皮膚，來達到止痛目的的一種醫療器材，當身體組織損傷時，產生發炎物質，刺激疼痛受體進而產生痛覺。依據疼痛閘門理論(gate control theory of pain)認為疼痛是由粗大和細小神經訊息傳遞互相拮抗所致，粗大神經是負責傳導肌肉本體感覺和觸覺訊息，而細小的神經則是負責傳送傷害性的訊息。當粗大神經纖維的活性較高時，電流阻截痛覺經由脊椎神經通往大腦；反之，當細小的神經活性較高時，患者便會感覺到疼痛。此外，身體亦會產生止痛物質腦內啡（endorphin），這些物質類似嗎啡般具有強烈的止痛作用，所以也被稱為「內生性嗎啡」。然 TENS 為低頻電療，其主要原理是通過刺激感覺神經，藉以關掉傳導疼痛的閘門和刺激身體產生腦

內啡以產生止痛效果，由於 TENS 並不針對運動神經，因此不會強烈收縮肌肉，目前一般認為 TENS 可緩解疼痛帶來的肌肉緊張，避免病情惡化。

根據過去研究和臨床觀察，持續運動也可提高腦內啡的分泌來達到止痛效果，也有許多小型臨床試驗認為 MCE 能有效減緩疼痛，但 Cochrane 實證醫學資料庫 2016 年一篇系統性綜論 (systematic reviews)，綜整 29 個臨床研究，卻發現傳統物理治療所強調的 MCE 其治療效果並不優於其他形式的運動，適合慢性 LBP 運動的選擇可能取決於患者或治療師的偏好、治療師的培訓、成本和安全性。新近的研究也認為只要是運動就能影響周邊或中樞神經的細胞因子(cytokine)，例如 interleukin 進而達到止痛效果。2017 年 Bobinski 等人就發現神經病變性疼痛的小鼠，在低強度度的運動後，會產生 interleukin-4，進而達到止痛的效果。除了細胞因子外，也有許多動物實驗研究指出低強度運動也會誘發血清素與腦內啡系統，研究結果都顯示能產生良好的止痛作用。綜上所述，不論是 TENS 或是低強度運動誘發產生細胞因子、血清素、腦內啡，都能有效止痛。

六、全球類鴉片類藥品危機之經驗借鏡

2018 年全球類鴉片 (opioid) 類藥品危機仍是一個重大問題，此議題分別從美國、歐洲、澳洲角度提出看法及對應作為。就患者而言，醫療目標在減輕疼痛，然全球患有慢性疼痛占 10-20%。疼痛及醫療保健費用的巨大成本，全球有關公共衛生教學領域，極少甚至沒有培訓。類鴉片類藥品是有限的治療選擇，同時類鴉片類藥品的非法藥品與合法藥品已成為一個主要問題。

美國疼痛問題及相關管理，由數個知名媒體報導，可觀察到當前面臨類鴉片類藥品的危機。例如 2003 年 Village Voice 指出

「DEA 對疼痛醫生的戰爭」，2013 年紐約客「隨著麻醉藥處方的激增，類鴉片類鎮痛劑過量使用導致死亡人數增加」，2017 NY Times 「在類鴉片類藥品危機中，保險公司限制價格昂貴，不那麼容易上癮的止痛藥」，2017 Stat News 「針對止痛藥的內戰將醫療界分開 - 讓患者感到害怕」，2017 CBS News 「美國類鴉片類藥品流行病」、「醫生成癮藥處方行為似經銷商」等，在在顯示美國類鴉片類藥品使用在 2018 年仍是一個重大問題。全球類鴉片類藥品用量仍持續增長，但疼痛改善成果不明，心理社會（psychosocial）不良事件仍重大。數據的完整性被挑戰，例如慢性疼痛發生率 10%-50%，慢性疼痛類鴉片類藥品成癮可能性小於 1% 至 81%。

澳洲自 2018 年 1 月起，所有含可待因的藥品均列為處方用藥，自 1980-2014 年 WHO INCB 數據顯示澳洲人均毫克嗎啡當量的類鴉片類藥品消耗量（扣除美沙冬）增長主要是 oxycodone 及 fentanyl 增加，從 1998-1999 及 2007-2008 數據顯示，從海洛因濫用轉向類鴉片類處方用藥濫用，oxycodone 相關致死案例呈現成長。當前，澳洲 Perth 是類鴉片類藥品過量導致意外最嚴重的城市，藥物專家將此歸咎於濫用強力止痛藥。2018 年 8 月雪梨媒體報導在 2016 年，澳洲人死於類鴉片類藥品過量有 1045 名；在 10 年內類鴉片類藥品導致死亡率成長一倍以上；類鴉片類藥品占藥物致量的四分之三；近 500 人死於過量服用天然和半合成類鴉片類藥品，如嗎啡、oxycodone 及 codeine，致死率每十萬人有 3.1 人死亡，其中由合成類鴉片類藥品如 fentanyl 引起的有 214 例。

澳洲西澳大學麻醉及疼痛醫學院 Dr. Stephan A Schug 認為目前治療慢性疼痛的生物醫學方法中家醫科看診平均低於 10 分鐘，時間太短，提供免費服務的全科醫生、公（私）立多學科

(multidisciplinary) 疼痛管理仍不足，社會心理生物醫學 (sociopsychobiomedical) 課程教育不足，醫學院相關教育課程缺乏疼痛教育，專業培訓計畫量能不足，公眾普遍缺乏疼痛知識和理解。

Dr. Schug 認為類鴉片類藥品處方的監管框架，仍有許多作為可加強，例如類鴉片類藥品處方監測、對違規處方者管理政策、不宜對常規和非典型類鴉片類藥品相同列管。建立澳洲多學科疼痛管理，訂定慢性非癌疼痛類鴉片類藥品使用臨床指引，強調疼痛診斷外尚需評估心理健康、酒精及其他藥品使用項目。對疼痛診斷強調類鴉片類藥品僅對組織傷害性疼痛、神經病變痛有用，至於頭痛、偏頭痛不應處方使用類鴉片類藥品。善用多媒體網路執行疼痛管理教育、免費下載類鴉片類藥品使用計算 app。

依據 2014 年 Dr. Robert Raffa 所定義 subclasses of opioid analgesics，四種非典型(atypical)類鴉片止痛劑 buprenorphine、tramadol、tapentadol、cebranopadol，由於其作用機轉與傳統型類鴉片止痛劑不同，並非單純作用在類鴉片受體上，因此對某些特殊病患，非典型類鴉片止痛劑效果較佳，具獨特性，有抑制疼痛協同作用之機制，並非完全像傳統類鴉片類的藥理作用，惟通常被歸類為類鴉片類藥品，此可能產生誤導，因為它們具有與傳統類鴉片類藥品不同的特性。Dr. Schug 認為將具有類鴉片類藥品作用機制所有成分之鎮痛藥歸類為同一類別，是不合時宜的，Dr. Schug 分述上述藥品之特點。

Buprenorphine 具有鎮痛作用，穿皮貼片劑具呼吸抑制天花板效應；由於神經 glia 激活較少，減少疼痛耐受性；便秘、認知功能障礙及免疫抑制副作用較傳統藥品少；藥物依賴性低於其他類鴉片類藥品；腎功能衰竭使用是安全。

Tramadol 對神經性疼痛療效好，用於第二線治療；呼吸抑制風險低；便秘、認知功能障礙及免疫抑制副作用較傳統藥品低；生理依賴性及戒斷症狀較溫和；比傳統鴉片類藥品更少藥物依賴及濫用。但 tramadol 鎮痛作用有限，M1 的 mu-agonist 作用依賴於 CYP4502D6，較易噁心和嘔吐、老年患者易思緒困惑、可能增加癲癇風險，可能與 TCAs、SSRIs、SNRIs 等抗憂鬱劑產生作用。

Tapentadol 具鎮痛作用，可與傳統類鴉片類藥品相媲美，神經病變疼痛療效佳，對慢性疼痛的生活品質有益；較少噁心、嘔吐、便秘胃腸道副作用；耐受性、生理依賴性及呼吸抑制、濫用、誤用、流用風險均較傳統者低。系統性回顧 tapentadol 毒性，單一使用 tapentadol 致命事件 4 至 5 人，另外 10 例死亡案為混合藥物含 tapentadol。tapentadol 不會造成 serotonin syndrome，毒性也較單純 mu 鴉片受體促進劑如 oxycodone 低，相對的毒性致死率低。

Dr. Schug 介紹非典型類鴉片止痛劑作用後，認為 tapentadol 效果最佳，無血清素症候群(serotonin syndrome)，毒性也較單純 mu 鴉片受體促進劑如 oxycodone 小，另依澳洲統計數據顯示，認為治療長期性疼痛，應該以非典型類鴉片止痛劑為首選。

Tapentadol 為類鴉片類麻醉性止痛劑（麻醉藥品），具有醫療用途，為符合國際管制趨勢及參照其他類似藥理作用品項之列管等級，我國於 2012 年 12 月已增列 tapentadol 為第二級管制藥品。

綜整澳洲觀點：在慢性疼痛中，鑑於慢性疼痛的社會心理生物學特性，常規類鴉片類藥品的作用是有限的。目前過度使用常規類鴉片類藥品治療慢性疼痛導致慢性疼痛治療效果不佳，濫用、流用和誤用的風險增加，澳洲的方法是監管和教育。類鴉片類藥品在慢性疼痛中的應用應受到限制，並遵循嚴格的指導原則，強調慢性疼痛治療的首選類鴉片類藥品為 buprenorphine、

tapentadol、tramadol。

歐洲國家的類鴉片類藥品消費量遠低於美國，在中歐及東歐醫療用類鴉片類藥品仍是缺乏的。依據保險數據、全人口調查及住院數據顯示，德國沒有類鴉片類藥品流行的跡象。歐洲以德國及奧地利為例，從疼痛治療到止痛藥包括非癌慢性疼痛（chronic non-cancer pain, CNCP）中的生物心理社會（bio-psycho-social）方法是廣泛的作法，CNCP 是神經病變疼痛、下背痛早期介入的完備指引。

自 1980 年代德國就有疼痛篩檢工具，1996 年起由疼痛診所和醫師採用，從此即有強制性篩檢心理社會風險因子項目。

CNCP 指引（guidelines）非藥理學和多模式療法是指引的一部分，包括非特異性肌肉骨骼疼痛、纖維肌痛。類鴉片類藥品在 CNCP 指引中討論了 15 年，強調開始使用類鴉片類藥品之前，所有患者都應接受徹底的身體、心理及社會評估，強調同意理想的治療目標和實現這些目標的時間進程。長期服用類鴉片類藥品治療非癌性疼痛，治療時間限於 4-12 週，沒有所謂單一療法，以減輕疼痛改善功能為目標。不建議每日劑量大於 120mg。建議在啟動疼痛治療前取得書面同意。醫療照護制度和教育、專業化；自 1996 年以來，在德國針對所有醫師開設疼痛治療專科。

歐洲醫學課程中增加疼痛核心課程，增列研究生研究疼痛醫學，歐洲醫學院增列疼痛管理核心課程。對於類鴉片類藥品處方的規定，在所有歐洲國家均受到限制，鎮痛藥和類鴉片類藥品僅限於藥局，自 20 世紀 50 年代以來，大多數國家的特殊處方規則，處方類鴉片類藥品必須註冊。歐洲對 CNCP 中有效和安全的類鴉片類藥品處方的看法，認為疼痛治療是疼痛醫療的一部分，CNCP 被認為是疾病不是症狀，沒有所謂單一藥物治療，指引涵蓋長期

類鴉片類藥品使用，慢性疼痛醫療知識的廣泛教育及風險管理。

七、慢性疼痛的性別差異

1997 年 Berkely 在「The behavioral and brain sciences」期刊提出疼痛性別差異論，當時並未受到重視，2014 年美國國家衛生研究院極力倡議性別平衡研究，改變過去以雄性個案為研究對象之標的，促使 2016 至 2018 年間，性別差異相關研究質量均迅速增加。綜整疼痛相關研究結果，雖然在臨床上仍未有強烈證據顯示，但 pre-clinical 試驗大都顯示在相同情形下，女性承受疼痛感覺遠大於男性，但其作用機轉仍未十分清楚。

美國北卡羅來納大學 Dr.Sarah Linnstaedt 指出，核糖核酸(RNA)在痛覺上扮演了相當重要的角色，甚至是造成痛覺性別差異的原因。其研究指出屬於小分子核糖核酸（microRNA，miRNA，能調控細胞生長、個體發育）miR-19b 在疼痛及壓力中有扮演重要作用，在車禍後造成慢性疼痛以及壓力創傷症狀(posttraumatic stress symptoms)的患者中，男女性 miR-19b 的表現量有很大的差異，在車禍創傷後造成的慢性疼痛與高壓力創傷症狀組別中，男性的 miR-19 表現量遠高於女性。在 in vitro 研究發現，大鼠周邊神經細胞在投予雌激素(estradiol)後，確實會降低 miR-19b 的表現量。除 miR-19b 之外，Dr. Linnstaedt 研究團隊更進一步找出 40 個在性聯染色體上與疼痛與壓力創傷有關的基因，這些基因具有調控發炎物質作用。研究顯示雌激素與性聯色體上的基因會調控 RNA 與 microRNA，進而影響到疼痛與壓力創傷的程度，推論性別對疼痛差異，有可能是 RNA 差異所造成。

美國德州大學 Dr. Ted Price 以人類的背根神經節（dorsal root ganglion, DRG）細胞基因為研究對象，DRG 細胞會將痛覺由周邊傳遞至中樞的腦幹和大腦皮質，因此與痛覺產生具相關性。研究

團隊相當難得的取得慢性疼痛患者的 DRG 樣本，在 13 位男性與 7 位女性慢性疼痛患者 DRG 神經細胞中，發現男女基因表現有很大差異。進一步以親和性純化轉譯核糖體(translating ribosome affinity purification, TRAP)技術，研究小鼠在正常情況下與疾病狀態下的全基因表現，發現有變化之基因與先前人類細胞研究結果相符，相關新發現，將更進一步研究。

英國倫敦大學學院 Dr. Sandrine Geranton 指出現有許多研究結果顯示，女性疼痛程度遠大於男性，嗎啡止痛作用女性低於男性，因此，在治療慢性疼痛性別差異應列入考量。其研究團隊認為 FKBP51 基因在疼痛機制中扮演重要角色，在神經病變疼痛動物，雌雄小鼠(wild-type)血漿中皮質酮(corticosterone)量會上升以達自身止痛作用，但在 FKBP51 基因移除的小鼠(KO)，則未見上升作用；另外以藥物抑制 FKBP51 基因也得到同樣的結果，因此推論抑制 FKBP51 基因表現，能降低疼痛，該基因在止痛作用上極重要。然在長期使用嗎啡後，該基因對產生之痛覺敏感(hyperalgesia)與耐受性(tolerance)之影響，發現只有雌性 FKBP51 KO 小鼠有改善，相反的，雄性 KO 小鼠則無此現象。綜整研究結果發現，FKBP51 對痛覺具重要作用，抑制其作用無論在雌雄動物，疼痛情形皆有改善；但在長期使用嗎啡所產生之嗎啡耐受性與痛覺敏感，則只有對雌性小鼠有影響，FKBP51 基因對嗎啡止痛作用產生之副作用，對雌性個體具重要作用。

八、臺灣疼痛相關議題壁報論文展示

WCP 在每日上下午均提供壁報論文分享討論時段，作為疼痛新興研究發現及成果，新進展和挑戰性想法的小組對話平台。近 40 多項疼痛學科類別，議題涵蓋評估和診斷、疼痛影像、實驗設計、流行病學、系統評價及次級資料分析、急（慢）性疼痛、新

穎實驗分析方法（工具）、生物學、生理學/解剖學、心理社會、生物心理社會機轉研究、遺傳、性別、種族/民族、經濟差異、生活方式（睡眠/飲食/運動）問題、特定人群的特定疼痛狀況（急性、慢性疼痛），壁報論文計 2,200 多篇。

會場有來自全球多國疼痛協會攤位展示，其中最醒目的為荷蘭疼痛協會熱情解說，為即將於 2020 年在阿姆斯特丹舉辦 WCP 廣為宣傳。作者代表臺灣食品藥物管理署發表壁報論文「Trends in major synthetic opioid analgesic consumption in Taiwan, 2008-2017」，其中 pethidine、oxycodone、hydromorphone 在亞洲國家的使用與管理獲得熱烈討論與迴響（詳附件）。來自臺灣的壁報論文計 13 篇，學者專家分別就疼痛介入、針灸治療、認知行為態度、生活品質、經顱電磁刺激於疼痛作用面向分享交流。相關論文有高雄醫學大學「糖尿病多發性神經病變疼痛，抑鬱及認知之間的關係」、中國醫藥大學「針灸介入可逆轉疼痛調節系統改變原發性痛經的功能連接性」、台灣大學「情緒在期望對疼痛影響中的作用」、陽明大學及榮民總醫院合作「改變原發性痛經女性腦獎勵系統的功能連接」、成功大學「針灸鎮痛及其對內臟痛的作用機制研究」、台灣大學「瘙癢與疼痛的腦表徵及其相互作用」、長庚大學及醫院「肺癌診斷後繼續吸煙與相關疼痛」、陽明及交通大學共同合作「長期月經疼痛與 BDNF Val66Met 腦複雜性多態性的相互作用」、台灣大學與美國華盛頓大學合作「偏頭痛患者之特異性生活質量的心理測量評估中文版 2.1 (MSQv2.1-C)」、台北護理健康大學、台灣大學及美國華盛頓大學共同合作「在重症監護病房工作的護士中頭痛的流行和影響」、陽明大學及榮民總醫院共同合作「經顱神經調節治療嚴重原發性痛經的經顱直流電刺激」。

第四章 建議事項

一、持續關注具創新及成本效益的疼痛治療新科技

高齡化世代急遽來臨，老年人數量增加，疼痛發生率高，醫療保健費用上漲，照顧者短缺，需要創新和具有成本效益的方法來改善老年人的疼痛結果。對於疼痛治療與緩解之新科技研發與管理，包括人工智慧 (AI)、網路資安 (cybersecurity)、虛擬實境(virtual reality, VR)、擴增實境 (augmented reality, AR)、行動醫療 (mHealth)，尤其是 mHealth 具有移動、可穿戴設備、無處不在之特性，可提供醫療生態瞬時評估、傳輸健康數據及監控各種情境之特點，實有必要持續關注，善用於疼痛患者的醫療照護，疼痛減輕。

二、慢性疼痛使用類鴉片類成癮藥品與管理的平衡

鑑於類鴉片類藥品潛在成癮的風險，使用必須按照嚴格的使用指引暨管理注意事項；由於慢性疼痛的社會心理生物學特性，對於非癌症慢性頑固性疼痛病人，使用常規類鴉片類藥品應受到限制，並遵循嚴格的指導原則。綜觀目前管制藥品使用及管理，尤其是具成癮性止痛類鴉片類藥品，在嚴密管理措施，大體均在管制藥品管理體系中，合法、合理使用。例如病人轉介至醫學中心或至少聘有麻醉或疼痛、精神、神經、內科及外科等專科醫師之區域級以上醫院進行診斷、評估及治療；醫院必須成立「管制藥品管理（委員）會」，負責疼痛治療之用藥教育，使用病例的評估、審查及追蹤，尤其是病人的社會心理學功能，俾免濫用、流用和誤用的風險。

三、醫療人員與病人全方位的疼痛教育

疼痛教育對象包括醫療專業之處方醫師與相關人員，病人與家屬及照顧者。專業人員方面，適時加強醫師、藥師及護理人員繼續教育，使充分瞭解正確使用類鴉片類藥品之必要及重要性。課程內容如疼痛性質、識別、評估、治療，藥理作用、成癮潛力、過量中毒搶救，疼痛病人的評估、醫源性成癮的早期識別。病人方面，尤其是癌症慢性疼痛病人，宣導病人家屬，免於疼痛是一種基本的人權，確定診斷，依 WHO 三階段治療疼痛步驟，緩解病人的疼痛問題，提升其生活品質。對於非癌症慢性頑固性疼痛病人，以科學證據，強化對類鴉片類藥品成癮風險之認知、態度及行為。

Trends in major synthetic opioid analgesic consumption in Taiwan, 2008-2017

Kai-Hsiang Kang^{1,2}, Chih-Peng Lin³, Shwu-Huey Her¹, Wen-Hng Tsay¹

¹ Food and Drug Administration, Ministry of Health and Welfare; ² Center for Neuroprognostic Research, National Health Research Institutes; ³ Department of Anesthesiology, National Taiwan University Hospital, Taiwan



Introduction

Opioid analgesic, which had strong analgesic effect, had been used clinically for decades as a pain-killer. Because opioid analgesic is highly addictive, it is regulated strictly by governments in most countries, but cases of abuse even death still take place. We struggle to achieve a balance between pain control quality of clinical patients and risk of misuse and/or abuse. The United States had faced the problem of drug abuse since the 1990s, which not only become a burden of finance but also threat to public order. However, in the North America, the synthetic opioids, such as painidine and fentanyl, had substituted morphine to become the mainstream opioid analgesic. These new strong opioids in the US and Canada had risen significantly since the late 1990s, followed by increase of death numbers related to misuse/abuse accordingly. In this study, we investigate synthetic opioid analgesic consumption in Taiwan between 2008 and 2017 comparative results with those in other countries to see what we could learn about other methods of pain management, to find out the different patterns between Taiwan and other country, improves the quality of pain management.

Methods

As a reaction to the trends and to prevent the probable misuse/abuse of opioids in the future, we conduct a study including synthetic opioids usage and items available in recent decade in Taiwan and selected country. Our data source was the Taiwan Controlled Drugs Management Information System (CDMIS) database. The data of other countries from INCB were also used for the comparison. Data were converted into actual amount per capita (mg/capita). The number of inhabitants of United Nations population data. This provides a population-based statistic that allows for comparisons between countries.

Result

Table 1. World Health Organization (WHO) regional office abbreviation

| Abbreviation | Full name |
|--------------|---------------------------------------|
| AFRO | African Regional Office |
| AMRO | Americas Regional Office |
| EMRO | Europe Regional Office |
| SEARO | Southeast Asia Regional Office |
| EURO | Eastern Mediterranean Regional Office |
| WPRO | Western Pacific Regional Office |

Table 2. 2015 WPRO regional countries fentanyl consumption (mg/capita)

| Rank | Country | Consumption |
|------|-----------------------------|-------------|
| 1 | Australia | 1,488 |
| 2 | Republic of Korea | 0,494 |
| 3 | New Zealand | 0,344 |
| 4 | Japan | 0,281 |
| 5 | Taiwan | 0,107 |
| 6 | Brunei Darussalam | 0,086 |
| 7 | Singapore | 0,007 |
| 8 | Malaysia | 0,231 |
| 9 | China | 0,046 |
| 10 | Viet Nam | 0,044 |
| 11 | Mongolia | 0,041 |
| 12 | Cook Islands | 0,001 |
| 13 | Philippines | 0,024 |
| 14 | Tonga | 0,019 |
| 15 | Niue | 0,015 |
| 16 | Laos Peop. Dem. Rep. | 0,012 |
| 17 | Micronesia (Fed. States of) | 0,008 |
| 18 | Papua New Guinea | 0,006 |
| 19 | Palau | 0,004 |
| 20 | Republic of Palau | 0,000 |

Table 3. 2015 WPRO regional countries painidine consumption (mg/capita)

| Rank | Country | Consumption |
|------|-----------------------------|-------------|
| 1 | Niue | 7,600 |
| 2 | Republic of Palau | 7,149 |
| 3 | New Zealand | 6,342 |
| 4 | Republic of Korea | 3,058 |
| 5 | Papua New Guinea | 2,413 |
| 6 | Taiwan | 2,288 |
| 7 | Tyvan | 1,809 |
| 8 | Malaysia | 1,674 |
| 9 | Brunei Darussalam | 1,443 |
| 10 | Australia | 1,434 |
| 11 | Tonga | 1,411 |
| 12 | Cook Islands | 1,381 |
| 13 | Micronesia (Fed. States of) | 1,066 |
| 14 | Solomon Islands | 0,707 |
| 15 | Japan | 0,588 |
| 16 | Viet Nam | 0,529 |
| 17 | Laos Peop. Dem. Rep. | 0,518 |
| 18 | China | 0,488 |
| 19 | Philippines | 0,168 |

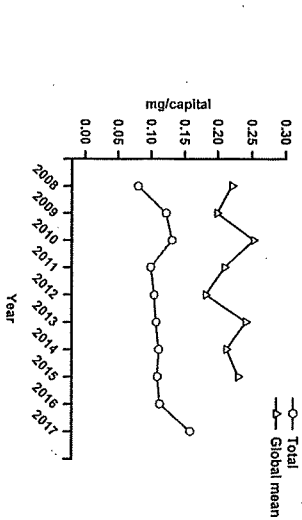


Figure 1. Trends in the total consumption of fentanyl in Taiwan, 2008-2017

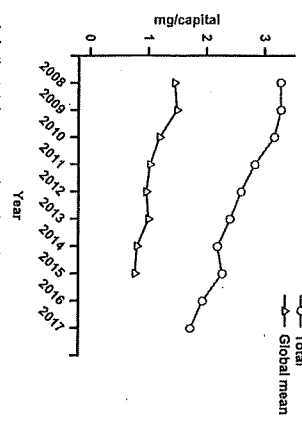


Figure 2. Trends in the total consumption of painidine in Taiwan, 2008-2017

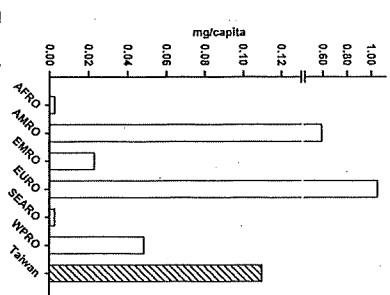


Figure 3. The total consumption of the fentanyl in all WHO regions and Taiwan in 2015. Note that the annual fentanyl consumption in Taiwan was higher than that in Western Pacific region (WPRO).

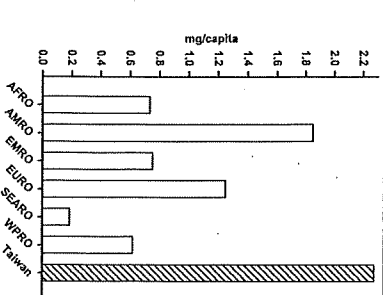


Figure 4. The total consumption of the painidine in all WHO regions and Taiwan in 2015. Note that the annual painidine consumption in Taiwan was much higher than that in Western Pacific region (WPRO).



Figure 5. 2015 Global fentanyl consumption maps, modified from Pain & Policy Studies Group, University of Wisconsin, Carbone Cancer Center



Figure 6. 2015 Global painidine consumption maps, modified from Pain & Policy Studies Group, University of Wisconsin, Carbone Cancer Center

Conclusion

Fentanyl is more potent than morphine and has fewer side effects. Fentanyl consumption in Taiwan near doubled between 2008 and 2017, to provide more options for the treatment of pain relief, the Taiwan Food and Drug Administration (TFDA) has continuously introduced new types and new formulations of opioid analgesics, such as buccal soluble fentanyl. Thus the consumption of fentanyl in Taiwan will steadily increase in future, nevertheless, it was much lower than that in developed Western countries. The use of opioid analgesics is conservative in Taiwan, however the controlled drugs policy is well established and the availability of opioid analgesics has much improved.

In contrast, the consumption of painidine in Taiwan has decreased in the recent years. However, painidine causes the adverse effects, such as tremors, mydriasis, and, eventually, even seizures. Thus, painidine is not recommended as a first choice analgesic by The American Pain Society and The Institute for Safe Medication Practices. Thus, the consumption of painidine in Taiwan continuously fallen between 2008 and 2017. This might indicate that physicians now consider painidine a second-line agent for treat severe pain.

Opioid analgesic is probably addictive; however, it can improve a patients' quality of life if properly used. As for other ADRs of strong opioid analgesic, we still need more evidence but be optimistic of their efficacy to deter abuse. In conclusion, we believe that use of opioid analgesics in the proper, the quality of pain management in Taiwan will continue to improve.