

有效的止痛醫療更可以光彩病患最後的旅程。」

因此，美國國會通過立法敦促醫護人員當以執行有效的疼痛治療為職志，而不是頹然自廢，幫助

病人草草結束生命。針對絕望的神經性疾患者或植物人「安樂死」是否應該使用，迄今全球各地仍然沒有定論。然而，因為「痛不欲生」而一心尋死的病



戒癮用之丁基原啡因(Buprenorphine)製劑

製藥工廠 施如亮科長

丁基原啡因是一種不完全的 (partial) 類鴉片 μ 接受器 (opioid receptor) 的致效劑 (agonist)，也就是它活化 μ 接受器的程度不如完全的 (full) μ 接受器致效劑如海洛因或美沙酮 (methadone)。中等劑量時，丁基原啡因的生理作用及主觀的感覺 (subjective effects) 包括欣快感，會達到一個平台 (plateau)，這個天花板 (ceiling) 效應使得它具有較低的濫用性，有較寬的安全極限而不易過量中毒，在台灣目前列屬第三級管制藥品。臨床使用丁基原啡因已經超過二十餘年，市面上的劑型包括注射劑、舌下錠劑，國外尚有穿皮吸收貼片劑。

由英國Reckitt Benckiser 藥廠製造，商品名為Suboxone的舌下錠，在2002年10月經美國FDA核准用於治療類鴉片毒 (藥) 物成癮 (opioid dependence)，這類毒 (藥) 物包括海洛因及嗎啡、可待因、配西汀等處方藥。目前國外市場上有兩種劑量包括每錠2毫克丁基原啡因/ 0.5毫克naloxone之組合及8毫克丁基原啡因/ 2毫克naloxone之組合。不同於用於治療中度至重度疼痛的「丁基原啡因舌下錠」(商品名為Temgesic，劑量為每錠0.2毫克)。Naloxone是 μ 接受器的拮抗劑，不同於臨床上以靜脈注射用來當作類鴉片毒 (藥) 物的解毒 (antidote) 方式，經由舌下吸收並不會產生臨床作用，然而當與丁基原啡因組合後，如果被海洛因成癮者試圖施以肌肉注射時，這樣的組合僅會產生拮抗作用；倘施以靜脈注射，甚至會產生戒斷 (withdrawal) 現象，造成極度不適。

2004年Drug and Alcohol Dependence第73期中美國約翰霍普金斯大學 (Johns Hopkins University) 醫學院行為藥理研究中心的研究人員發表了一項研究指出，注射一次新的「丁基原啡因長效注射劑」，就可以明顯地阻斷海洛因的作用，也可以同時緩解海洛因的渴求 (craving) 及戒斷症狀長達6個月。這是第一次在類鴉片毒 (藥) 物成癮病人身上測試丁基原啡因長效注射劑的研究，證實了這種藥物具有可以使成癮病人更順從於接受治療的前瞻性，它可以減少病人經常必須造訪醫師的負擔，而且可以降低誤用丁基原啡因的風險。

約翰霍普金斯大學的研究人員，在五位成癮病人身上評估丁基原啡因長效注射劑的戒癮效果。這五位病人包括兩名男性和三位女性，年齡介於33到44歲之間，他們使用海洛因平均超過6年，都有意願接受戒毒治療。他們在進入試驗的前一個月幾乎每天還有使用，其中3位偶爾會使用古柯鹼。在給予丁基原啡因長效注射劑的前一天，研究人員給病人口服hydromorphone用來壓抑戒斷症狀，由需要使用hydromorphone的劑量可以客觀地衡量病人對類鴉片毒 (藥) 物依賴性的嚴重程度，這些病人平均類鴉片毒 (藥) 物成癮的程度大約相當於每天50毫克的美沙酮 (methadone)。

注射丁基原啡因長效注射劑後接著的6個星期 (4個星期為住院期、2個星期為門診期)，由研究人員評估病人的海洛因戒斷症狀，同時病人也使用一份標準問卷來對自己的戒斷症狀作分級 (rating)。其間沒有一個病人需要使用額外的藥物來緩解戒斷所產生的不適現象。

為了要測試丁基原啡因長效注射劑阻斷海洛因類的類鴉片毒 (藥) 物的效力，在雙盲 (double blind) 的試驗設計下，病人每個星期接受3毫克的hydromorphone或生理食鹽水注射液作為挑戰試驗 (challenge test)。病人主觀地將hydromorphone所產生的不同作用，例如欣快、虛弱等感覺進行分級，結果顯示，在使用丁基原啡因後的前2個星期都保持在0級，接著的幾個星期也都在很低的級數，大約是25級以下 (總共100級)。此外，丁基原啡因注射劑在病人使用後顯現非常安全，而且並未造成病人有無法耐受的問題，也沒有顯著的副作用或類鴉片藥物中毒、或呼吸抑制的現象。

上述研究中所使用丁基原啡因長效注射劑，是一種將主成分包覆了生體可降解性 (biodegradable) 聚合物PLA-PGA作成微粒膠囊 (microcapsules) 所調製成的皮下注射懸濁液 (美國Biotek公司提供，註冊名為Norvex™，目前尚未獲得FDA核准)，每一劑包含58毫克的丁基原啡因。研究結果似乎已預見了丁基原啡因長效注射劑作為戒癮藥物之有效性及潛力。

美國的「物質濫用及精神衛生管理局 (Substance Abuse and Mental Health Services Administration ; SAMHSA)」在2004年已提供了一套「使用丁基原啡因治療類鴉片毒(藥)物成癮之臨床指引 (Clinical guidelines for the use of

buprenorphine in the treatment of opioid addiction)」，內容包括丁基原啡因藥理作用的介紹、病患的評估、治療方案、對特殊族群之處理及政策與步驟等，可作為今後評估「替代療法」在台灣的適用性時之參考及應用。網址為



如何釐清可待因及嗎啡檢驗陽性 究為吸毒或係合法用藥的結果

篩檢認證組 吳孟修薦任技士

進行濫用藥物尿液檢測時，嗎啡類藥物所檢測項目為可待因及嗎啡，但海洛因(內含不純物可待因)、嗎啡及可待因之代謝均可產生嗎啡及可待因，海洛因、嗎啡及不同濃度之可待因於管制藥品管理條例及毒品危害防制條例又分屬不同級數列管，管理方式及違反所處之罰則亦有所不同，造成非法施用者欲脫罪，合法施用者為辯明無罪，而刑事單位、法院及檢察署欲釐清相關問題亦常來函本局詢問。因此如何針對檢驗所得之可待因及嗎啡陽性結果，對藥物來源之評判是相當重要的課題。

海洛因經口服或注射後能夠快速被人體吸收，隨即迅速水解成6-acetylmorphine(6-AM)，再分為二種路徑代謝，一路徑大約有22%代謝成嗎啡，另一路徑大約78%會與Glucuronide結合形成共軛物，又以Morphine-3-Glucuronide為主要之結合物。口服海洛因後24小時內，約有施用劑量之80%由尿液排出，嗎啡及其共軛物為主要部份，其中38.3%為嗎啡共軛物，4.2%為Morphine，1.3%為6-acetylmorphine，0.1%為海洛因。惟在一般施用海洛因過量致死者，皆可測到少量可待因，但其來源應為海洛因中的雜質而非海洛因本身代謝所致。口服嗎啡後24小時內，約有施用劑量之90%由尿液排出，其中10%為嗎啡，65~70%為嗎啡共軛物，亦有少部份為可待因。口服可待因後24小時內，約有施用劑量之86%由尿液排出，其中40~70%為可待因原態及其共軛物，5~15%為嗎啡及其共軛物(1)。因此施用海洛因(內含不純物可待因)、嗎啡及可待因，於人體代謝後均可能產生嗎啡及可待因。

海洛因係國內禁止醫療使用之第一級毒品。嗎啡合法醫療使用為第一級管制藥品，合法使用者需經醫師、牙醫師診斷後開立管制藥品專用處方箋始可調劑使用，如非法使用即屬毒品危害防制條例所稱之第一級毒品。可待因若為合法醫療使用，因含量不同分別列屬第二、三、四級管制藥品及不列屬為管制藥品者，如非法使用即屬毒品危害防制條例所稱之第二、三、四級毒品。毒品危害防制條例中

並無規定吸食第三、四級毒品者之刑責，僅於第11條中規定：「施用第一級毒品者，處六月以上五年以下有期徒刑。施用第二級毒品者，處三年以下有期徒刑。」因違反所處之罰則亦有所不同，造成常見非法吸食海洛因、嗎啡、可待因或併用合法可待因之毒品犯，辯稱因購買服用含可待因製劑，導致尿液檢驗出嗎啡及可待因陽性結果以求脫罪。

因此，對於法院、地檢署等來函詢問尿液檢出嗎啡或可待因來源有疑義之個案，可先依尿液中嗎啡與可待因之濃度比值判定：依據衛生署認可濫用藥物尿液檢驗機構之檢驗報告中，確認試驗檢驗檢出尿液中嗎啡與可待因之濃度比值判定，依據文獻1995年版的Handbook of Workplace Drug Testing(2)、Journal of Analytical Toxicology(3)及相關國內研究(4)，若嗎啡總濃度大於1,000 ng/mL，且可待因總濃度小於25 ng/mL時，應為施用嗎啡；若可待因總濃度大於300 ng/mL，且嗎啡/可待因比值小於2時，應為施用可待因。

另可加驗尿液、毛髮中是否含有6-acetylmorphine(6-AM)，因6-AM為海洛因之獨特代謝物，服用嗎啡及可待因後並不會代謝出6-AM，因此，若直接檢測尿液中含有6-AM，則可以判定係因施用海洛因之結果，若檢測毛髮中含有6-AM，則可以判定係因曾施用海洛因。對於檢測尿液中嗎啡濃度高於2,000 ng/mL之海洛因嫌疑犯，建議送有能力接受檢驗尿液、毛髮中之6-AM的機構加驗，以證實為是否使用海洛因。惟尿液中6-AM之檢測有採尿時間的限制及保存氧化消失之影響因素，毛髮中6-AM之檢測結果，受剪髮、染髮等行為影響，故未檢出6-AM並非表示一定未施用海洛因。

檢驗並非萬能，檢驗結果亦非判案之絕對依據，上述處理將可協助解決大部分法院、地檢署等來函詢問尿液檢出嗎啡或可待因來源有疑義之案件，對於其他及仍有疑義個案，依據行政院衛生署87年7月1日「研商有關濫用藥物尿液檢驗結果判定基準」會議之決議，可建議檢附當事人相關就醫、