

硬脊膜外類固醇注射之神經系統 不良反應風險探討

趙必暉、黃薇伊、陳文雯

財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

前言

硬脊膜外類固醇注射（Epidural steroid injection, ESI）常合併局部麻醉劑用於輔助治療頸肩疼痛、上臂頸神經放射疼痛、上背痛、下背痛、坐骨神經痛、及下肢神經放射疼痛¹等因椎間盤突出或其他病因造成的神經根性疼痛（radicular pain）。根據美國物理醫學與康復學會所出版的指引建議²，ESI輔助治療適用於經保守藥物及物理治療無效的頑固型神經性疼痛；目前沒有足夠的證據支持完整的療程應包含幾次治療，根據個別病人的情形，一般建議半年內最多進行3次或一年內4次給藥，且每次給藥應間隔兩周；MacVicar的研究³則發現，94%的病人一次給藥即可完成療程。此外，依病人不同的病灶、症狀、過去病史等，可選擇不同的技術給藥，包括經椎間孔（transforaminal, TF）、經椎板間（interlaminar, IL）及經薦椎孔（caudal）等三種治療方式⁴。

在美國，ESI被廣泛的用於治療疼痛且使用量有逐年上升的趨勢⁵。Dr. Rathmell首先於2009年向美國FDA提出TFESI相關的神經嚴重不良事件的問題，隨後FDA開啟一系列的評估作業，並於2011年將此議題加入Safe Use Initiative計畫，廣泛徵求專家意見⁶。2014年4月美國FDA發布風險溝通表指出⁷，ESI曾被報告罕見嚴重的神經學不良反應，且不論是否有螢光鏡檢引導（fluoroscopy）都有可能發生，通報症狀包含脊髓梗塞、四肢麻痺、癱瘓、中風、失明及死亡。本文以文獻回顧及國內不良反應通報資料分析相關風險效益。

方法

本研究運用全國藥物不良反應通報系統資料庫，收集自民國87年至104年4月疑似因使用含有glucocorticoids（ATC code：H02AB）成分藥品引起之神經系統不良反應通報個案進行分析。

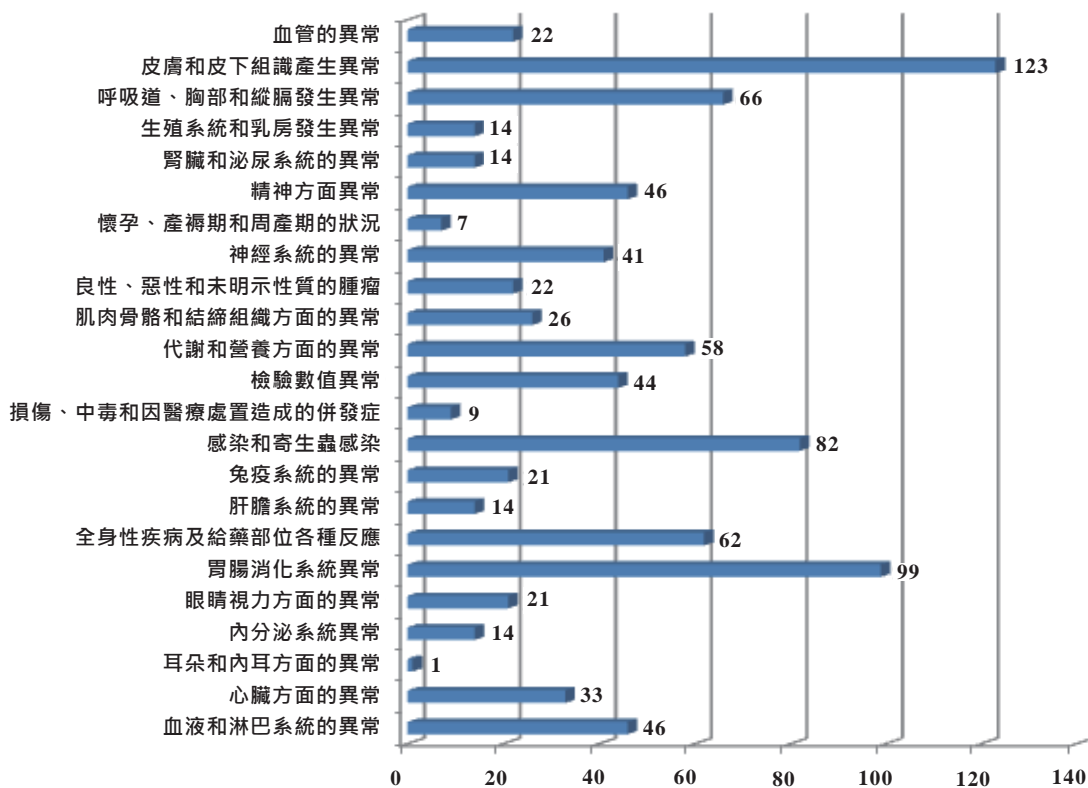
資料庫中所有通報之不良反應及懷疑藥品係以英文版 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 譯碼系統及 WHO-ATC 分類系統編碼。由於全民健保並未給付介入性疼痛處置，故無法從健保研究資料庫中分析國內處方型態。

國內不良反應通報案件分析

於資料收集期間，全國藥物不良反應通報中心共接獲 556 件疑似因使用含有 glucocorticoids 成分藥品導致不良反應的通報案例。個案

平均年齡 52.6 ± 20.6 (mean \pm SD) 歲，男性計有 300 件 (54%)，女性計有 256 件 (46%)。不良反應通報症狀的器官系統分類以皮膚及皮下組織、腸胃道與感染症為主 (圖一)，神經系統通報症狀僅佔 4.63%。

進一步分析通報神經系統症狀相關個案，共計有 30 件，個案基本資料如表一，通報症狀如表二。依給藥途徑分析，多數的個案都是以靜脈注射給藥 (53%)，其次為口服給藥 (33%)，兩例關節腔內給藥，以及文獻通報兩例個案 8 描述脊髓腔內 (intrathecal) 給予化療



圖一 Glucocorticosteroids 相關不良反應通報症狀之器官系統分類

藥品（methotrexate、cytarabine、hydrocortisone）治療淋巴癌後，出現脊髓炎（myelopathy）的症狀，包括四肢無力、感覺異常等。MRI 顯示後脊柱有 symmetric hyperintensity

的情形，給予維生素 B12 後僅有些微的改善。

以硬脊膜外類固醇注射給藥治療神經根性疼痛的通報案例共計有 2 例，詳如表三。

表一 通報神經系統不良反應症狀之個案基本資料 (n = 30)

項目	案件數 (%)	項目	案件數 (%)
性別 (%)		不良反應後果 (%)	
男性	13(43)	死亡	1(3)
女性	17(57)	危及生命	3(10)
年齡 (歲)		導致病人住院或延長病人住院時間	5(17)
Mean ± SD	46.7 ± 24.1	其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	7(23)
Q1	28	非嚴重不良反應	14(47)
Medium	48.5		
Q3	69		

表二 通報神經系統不良反應案件之不良反應症狀分析 (n = 30)

Nervous system disorders		41	
Agitation	1	Hypoaesthesia	7
Akathisia	1	Insomnia	2
Altered state of consciousness	2	Loss of consciousness	1
Confusional state	1	Movement disorder	1
Convulsion	4	Muscle rigidity	1
Dizziness	3	Myelopathy	2
Extrapyramidal disorder	1	Paraesthesia	1
Grand mal convulsion	1	Presyncope	1
Headache	2	Restlessness	2
Hemiparesis	1	Somnolence	1
Hepatic encephalopathy	1	Superior sagittal sinus thrombosis	1
Hydrocephalus	1	Tremor	1
Hyperaesthesia	1		

單一通報個案可能會有一個或兩個以上的通報症狀

表三 硬脊膜外類固醇注射給藥通報案例列表

項目	編號	案例一	案例二
不良反應後果		危及生命	危及生命
年齡		55	58
性別		女	女
懷疑藥品		Lidocaine Dexamethasone	Levobupivacaine hydrochloride Triamcinolone acetonide
通報症狀		Shock Respiratory distress Seizure Loss of consciousness	Anaphylactic shock Respiratory distress Acute respiratory failure
用藥原因		Spinal pain control	C- spine HIVD
相關性*		可能	可能
個案描述		<p>入開刀房執行 spinal pain control 手術 (epidural anesthesia)，給藥後（使用 6 cc lidocaine 2% + 2 cc dexamethasone 5 mg/ml + NS 共 25 ml）病人意識程度改變（GCS:E1M1V1），隨後 seizure 發生，入急診就診。5 天後康復出院。</p>	<p>病人因左肩及左手臂疼痛至疼痛科門診就醫，診斷為頸椎椎間盤突出導致之神經壓迫，故給予頸椎硬膜外類固醇注射。給藥後 5 分鐘，病人發生休克、意識喪失。立刻送至急診，在急診完成氣管內管置放並施打急救藥物，3 小時後逐漸恢復意識，隔日拔管並轉至普通病房。腦部 CT 檢查顯示正常。病人於 14 天後康復出院。</p>

*依 WHO-UMC 成因相關性評估標準。

討論

1. 臨床療效

硬脊膜外類固醇注射 (Epidural steroid injection, ESI) 被廣泛應用於治療肩頸痛、下背痛等神經根性症狀；根據美國一項研究發現⁵，在2000年～2011年間ESI的使用成長超過一倍。雖然過去有很多的臨床試驗及系統性回顧探討ESI的療效，但始終缺乏大型的臨床試驗的結果，相關的爭論仍在持續⁴。美國神經外科學會 (American Association of Neurological Surgeons) 最新的指引⁹建議ESI可作為短期緩解疼痛的選項但證據力不充足 (Level III)。

ESI治療主要的作用機轉，除了類固醇本身的抗發炎反應效果及抑制神經傳導外，透過患部注射也能加速清除局部的發炎介質。有很多的因素會影響ESI的療效，故不易評估；包括類固醇的選擇 (particle or non-particle steroid)、給藥技術的選擇 (TF、IL、caudal)、單次給藥量、不同的病因、症狀及技術操作的品質等⁴。

根據兩項系統性回顧研究的結果^{10、11}，對於由椎間盤突出所引發的下背痛、脊神經痛，合併硬膜下給予類固醇及局部麻醉劑具有良好的證據顯示其療效，但對於spinal stenosis引起的疼痛或是axial pain

則無；此外，研究也顯示以TF的給藥方式，可減少椎間盤突出病人須手術的比率。另一項相似的系統性研究¹²收錄3個隨機分派臨床試驗 (randomized clinical trial, RCT) 進行分析，結果顯示TFESI可改善疼痛但無法改善功能性障礙 (disability)。然近期兩個RCT研究結果發現^{13、14}，合併類固醇的治療相較於單獨給予局部麻醉劑對於疼痛的改善，沒有統計學上顯著的差異；有其他專家學者認為，試驗本身對於疼痛測量的定義以及研究的檢定力都影響了最終的研究結果¹⁵。另一項針對ESI是否可減少病人須手術的比率的系統性分析研究結果發現¹⁶，僅短期 (小於一年) 有預防手術趨勢但無統計學上意義，長期則無相關功效。

給藥技術也可能會影響療效，一般認為，TFESI的效果優於ILESI或薦椎給藥⁴；然近期研究指出^{17、18}，TFESI僅在短期 (< 2周) 有略優於ILESI，但長期 (1、3、6個月) 療效並無差異，考量到整體安全性，ILESI可能是合理的替代選擇。此外，不同劑型的類固醇也可能影響療效，根據一項動物試驗的結果顯示¹⁹，triamcinolone acetonide 懸浮液 (particulate steroid) 相較於triamcinolone acetonide dihydrogen phosphate 澄清液 (non-particulate steroid) 可延長九倍的作用時間，可

能的機轉為懸浮液具有較長的釋放及排除的時間。在人體研究上的結果並不一致²⁰，部分研究顯示 non-particulate steroid (dexamethasone) 效果劣於其他 particulate steroid；近期一項雙盲的 RCT 研究比較 dexamethasone 與 triamcinolone 的療效發現，在疼痛改善的指標上兩組並無差異，惟 dexamethasone 組需重複給藥的比例 (17.1%) 高於 triamcinolone 組 (2.7%)，此結果也符合先前懸浮液具較長作用時間的假說。

整體而言，有許多的因素會影響 ESI 的治療效果，使得療效評估相對困難，缺乏大型的臨床試驗為之。目前對於 ESI 的短期止痛效果較有一致共識且具病患選擇性，長期療效則未定；TFESI 療效可能略優於 ILESI；particulate steroid 可能具有較長的作用時間。

2. 臨床風險

ESI 相關的嚴重不良反應並不常見，通常是與硬脊膜穿刺相關的症狀，如血管擴張型的頭痛、硬脊膜刺穿 (dural puncture)、硬膜血腫、膿瘍等，或是與類固醇相關的副作用，如高血糖等⁴。一項大型的病歷回顧研究發現²¹，在 4,265 注射人次中，僅發生 103 件非嚴重的不良反應，發生率約 2.4%。

2014 年美國 FDA 發布風險溝通

表⁷警示，ESI 可能會造成罕見但嚴重的神經學不良反應，包含脊髓梗塞、四肢麻痺、癱瘓、中風、失明及死亡等。同年 7 月，美國 FDA 修訂所有注射劑型類固醇的仿單，於警語處加註相關風險說明：

- (1) 曾有與 ESI 相關之罕見但嚴重的神經系統不良反應的報告，部分案例導致死亡。
- (2) 神經系統症狀包含但不限於脊髓梗塞、四肢麻痺、癱瘓、中風、皮質性失明及死亡等。
- (3) 不論是否有螢光鏡檢引導 (fluoroscopy) 都有可能發生。
- (4) 皮質類固醇並未核准於硬脊膜外注射使用，且其療效與安全性也尚未被建立。

由於硬膜注射給藥技術的複雜性，使得神經性損傷風險很難被評估，包含不同的給藥方法、併用局部麻醉劑、影像學導引技術、不同種類的皮質類固醇及患者本身的狀態都會有不同程度的影響。

造成神經性損傷的機轉有幾種假說，針頭直接造成的脊神經創傷 (direct needle trauma) 是其中之一，可能會造成短期或永久性傷害⁴、²²；而脊髓梗塞這類罕見且十分嚴重的 (catastrophic) 神經性損傷，被認為與不慎的血管內注射 (inadvertent intravascular injection) 而致血栓產生有關，進而

造成運動神經元及感覺神經元永久性的損害^{6、23}。然確實的機轉仍屬未知。

由於嚴重的神經性損傷是罕見的不良反應，目前沒有流行病學的研究可估計其發生率，全國藥物不良反應通報系統也僅接獲2例硬脊膜外類固醇注射相關的通報案例，但均為疑似過敏性休克的個案，非屬神經性損傷，經治療後均康復。根據USFDA發布的資料⁶，FAERS共接獲90件與ESI相關的神經系統疾病個案通報，其中以methylprednisolone acetate（43%）及triamcinolone acetonide（34%）兩種成分為主；懸浮液劑型（particulate steroid）占86%；大部分的個案沒有說明給藥的方法，但TF（15件）、IL（5件）及caudal（2件）均有通報個案；大部分個案的症狀都在注射後1天內發生；最常見的症狀為脊髓梗塞及癱瘓。FAERS的資料顯示，在任何的劑型、給藥方法或有無使用螢光鏡檢引導的情形下都可能會發生嚴重神經不良反應。

文獻資料目前仍以個案報告為主。嚴重的神經不良反應症狀較多被報告於使用cervical transforaminal²⁴以及lumbar transforaminal²⁵兩種給藥方法的患者，僅有兩例報告interlaminar給藥相關的嚴重神經損傷^{26、27}。根

據研究²⁸，TFESI發生不慎的血管內注射（inadvertent intravascular injection）的機率約為11%~19%，ILESI近期則無相關研究數據；另一項年代久遠的研究指出²⁹，TF（10.8%）及Caudal（10.9%）的給藥途徑有較高的intravascular uptake發生率，IL（1.9%）的發生率則相對較低。另外，文獻報告的案例中，絕大多數都是使用注射懸浮液劑型的皮質類固醇（particulate steroid）^{6、20、23}。根據動物試驗的結果³⁰，血管內注射particulate steroid（methylprednisolone acetate）的豬出現中樞神經症狀，最後全數死亡；注射non-particulate steroid（dexamethasone sodium phosphate and prednisolone sodium succinate）存活且停藥後無症狀。一般文獻歸類dexamethasone屬於non-particulate steroid，水溶性極佳，注射劑型呈現澄清液；triamcinolone、methylprednisolone、prednisolone、betamethasone等屬於particulate steroid，注射劑型呈現懸浮液³¹。但須注意相同主成分不同的鹽類會有不同的溶解度，無法直接以主成分判斷是否為澄清或懸浮注射液。以betamethasone為例，我國即核准有4種不同鹽類的成分。

整體而言，ESI相關的嚴重神經系統不良反應相當罕見但不可忽視，目前文獻僅有零星個案報告，缺乏

大型臨床試驗或流行病學研究評估其安全性。如前所述，目前對於相關的機轉仍不確知，有很多不同的因素可能影響 ESI 的安全性。從目前文獻而言，以 TFESI 給於注射懸浮液劑型的皮質類固醇（particulate steroid）有較多的案例報告。然而，從 USFDA 分析的處方型態報告中⁶，可以發現美國 ESI 的處方中，超過 50% 的處方是以 TF 途徑給藥，超過 85% 的處方選擇懸浮液劑型的皮質類固醇；是否因為使用量較高，使得報告個案也較多，則不得而知。

此外，皮質類固醇製劑中的其他賦形劑成分（包含防腐劑等），也被認為是造成直接神經毒性的化學物質，通常發生在椎管內給藥（intrathecal）而非硬脊膜外給藥，造成病患出現無菌性腦膜炎或蜘蛛網膜炎的症狀。目前文獻提及 polyethylene glycol 及 benzyl alcohol 都具有直接性的神經毒性，然目前對於低劑量下是否確實會造成傷害仍不清楚⁴。

配合美國 FDA 的 Safe Use Initiative 計畫，工作小組根據現有的文獻資料及專家意見，提出 17 項提升 ESI 使用安全性的建議^{23、32}，包含 cervical TFESI 應禁忌使用懸浮液劑型的皮質類固醇、lumbar TFESI 不建議使用懸浮液劑型的皮質類固醇、ESI 應配合影像導引執行等。

結論

硬脊膜外類固醇注射相關的嚴重神經系統損傷相當罕見，國內藥物不良反應通報系統尚未接獲個案通報，然文獻上已有十數例的個案報告且可能會造成永久性的傷害或死亡，其風險不容忽視。由於皮質類固醇的種類繁多，於我國領有許可證的產品超過 100 項，使用前應詳閱仿單記載，不應選擇含有防腐劑成分的品項，進行椎管內（intrathecal）或硬脊膜外（epidural）注射給藥。

醫療人員與廠商一旦發現有疑似嚴重藥物不良反應發生，請依通報辦法規定，在時限內通報至全國藥物不良反應通報中心。中心將持續監測藥品不良反應之通報及相關藥品安全訊息，提供主管機關評估及參考，以維護國人用藥安全。

參考文獻

1. 台灣疼痛醫學會。介入性疼痛處置技術簡介。2013; 1:[Available from: <http://www.pain.org.tw/doc/%E4%BB%8B%E5%85%A5%E6%80%A7%E7%96%BC%E7%97%9B%E8%99%95%E7%BD%AE%E6%8A%80%E8%A1%93%E7%B0%A1%E4%BB%8B.pdf>].
2. Kevin J. Pauza, M. Educational guidelines for interventional spinal procedures. 2008; Available from: <http://www.aapmr.org/practice/guidelines/Documents/edguidelines.pdf>.
3. MacVicar, J., et al., The effectiveness of lumbar transforaminal injection of steroids: a comprehensive review with

- systematic analysis of the published data. *Pain Med*, 2013. 14(1): p. 14-28.
4. Cohen, S.P., et al., Epidural steroids: a comprehensive, evidence-based review. *Reg Anesth Pain Med*, 2013. 38(3): p. 175-200.
 5. Manchikanti, L., et al., Assessment of the growth of epidural injections in the medicare population from 2000 to 2011. *Pain Physician*, 2013. 16(4): p. E349-64.
 6. USFDA. 2014 Meeting Materials, Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee. 2014; Available from: <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AnestheticAndAnalgesicDrugProductsAdvisoryCommittee/ucm390304.htm>.
 7. USFDA, FDA Drug Safety Communication: FDA requires label changes to warn of rare but serious neurologic problems after epidural corticosteroid injections for pain, F.a.D. Administration, Editor 2014.
 8. Lu, C.H., et al., MR findings of intrathecal chemotherapy-related myelopathy in two cases: mimicker of subacute combined degeneration. *J Neuroimaging*, 2007. 17(2): p. 184-7.
 9. Watters, W.C., 3rd, et al., Guideline update for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. Part 13: injection therapies, low-back pain, and lumbar fusion. *J Neurosurg Spine*, 2014. 21(1): p. 79-90.
 10. Manchikanti, L., et al., Effectiveness of therapeutic lumbar transforaminal epidural steroid injections in managing lumbar spinal pain. *Pain Physician*, 2012. 15(3): p. E199-245.
 11. Benyamin, R.M., et al., The effectiveness of lumbar interlaminar epidural injections in managing chronic low back and lower extremity pain. *Pain Physician*, 2012. 15(4): p. E363-404.
 12. Quraishi, N.A., Transforaminal injection of corticosteroids for lumbar radiculopathy: systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J*, 2012. 21(2): p. 214-9.
 13. Cohen, S.P., et al., Epidural steroid injections, conservative treatment, or combination treatment for cervical radicular pain: a multicenter, randomized, comparative-effectiveness study. *Anesthesiology*, 2014. 121(5): p. 1045-55.
 14. Friedly, J.L., et al., A randomized trial of epidural glucocorticoid injections for spinal stenosis. *N Engl J Med*, 2014. 371(1): p. 11-21.
 15. von Keudell, A. and P. Sadoghi, A response to the New England Journal of Medicine article: a randomized trial of epidural glucocorticoid injections for spinal stenosis. *J Spinal Disord Tech*, 2015. 28(2): p. 76.
 16. Bicket, M.C., et al., Epidural injections in prevention of surgery for spinal pain: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Spine J*, 2015. 15(2): p. 348-62.
 17. Chang-Chien, G.C., et al., Transforaminal versus interlaminar approaches to epidural steroid injections: a systematic review of comparative studies for lumbosacral radicular pain. *Pain Physician*, 2014. 17(4): p. E509-24.
 18. Ghai, B., et al., Transforaminal versus parasagittal interlaminar epidural steroid injection in low back pain with radicular pain: a randomized, double-blind, active-control trial. *Pain Physician*, 2014. 17(4): p. 277-90.
 19. Abraham, G., F. Demiraj, and F.R. Ungemach, Comparison of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis susceptibility upon single-dose i.m. depot versus long-acting i.v. triamcinolone acetone therapy: a direct pharmacokinetic correlation. *J*

- Endocrinol, 2006. 191(2): p. 491-6.
20. Dietrich, T.J., et al., Particulate versus non-particulate steroids for lumbar transforaminal or interlaminar epidural steroid injections: an update. *Skeletal Radiol*, 2015. 44(2): p. 149-55.
 21. McGrath, J.M., M.P. Schaefer, and D.M. Malkamaki, Incidence and characteristics of complications from epidural steroid injections. *Pain Med*, 2011. 12(5): p. 726-31.
 22. Fitzgibbon, D.R., et al., Chronic pain management: American Society of Anesthesiologists Closed Claims Project. *Anesthesiology*, 2004. 100(1): p. 98-105.
 23. Rathmell, J.P., et al., Safeguards to Prevent Neurologic Complications after Epidural Steroid Injections: Consensus Opinions from a Multidisciplinary Working Group and National Organizations. *Anesthesiology*, 2015.
 24. Cohen-Adad, J., B. Buchbinder, and A.L. Oaklander, Cervical spinal cord injection of epidural corticosteroids: comprehensive longitudinal study including multiparametric magnetic resonance imaging. *Pain*, 2012. 153(11): p. 2292-9.
 25. Wybier, M., et al., Paraplegia complicating selective steroid injections of the lumbar spine. Report of five cases and review of the literature. *Eur Radiol*, 2010. 20(1): p. 181-9.
 26. Hodges, S.D., et al., Cervical epidural steroid injection with intrinsic spinal cord damage. Two case reports. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1998. 23(19): p. 2137-42; discussion 2141-2.
 27. Thefenne, L., et al., A rare case of paraplegia complicating a lumbar epidural infiltration. *Ann Phys Rehabil Med*, 2010. 53(9): p. 575-83.
 28. Hong, J.H., et al., Analysis of inadvertent intradiscal and intravascular injection during lumbar transforaminal epidural steroid injections: a prospective study. *Reg Anesth Pain Med*, 2013. 38(6): p. 520-5.
 29. Sullivan, W.J., et al., Incidence of intravascular uptake in lumbar spinal injection procedures. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2000. 25(4): p. 481-6.
 30. Okubadejo, G.O., et al., Perils of intravascular methylprednisolone injection into the vertebral artery. An animal study. *J Bone Joint Surg Am*, 2008. 90(9): p. 1932-8.
 31. Benzon, H.T., et al., Comparison of the particle sizes of different steroids and the effect of dilution: a review of the relative neurotoxicities of the steroids. *Anesthesiology*, 2007. 106(2): p. 331-8.
 32. Benzon, H.T., M.A. Huntoon, and J.P. Rathmell, Improving the Safety of Epidural Steroid Injections. *JAMA*, 2015.

藥物安全簡訊歡迎各界踴躍投稿！

凡與藥物安全相關主題之研究著作、新知報導、病例報告、臨床觀察或綜合論述，均歡迎各界人士與所有醫療同業人員共同分享，本會將依照衛生福利部稿費支付標準補助稿費（1020元/千字）。

來稿請寄：

地址：10092 台北市中正區愛國東路 22 號 10 樓 藥物安全簡訊 編輯組收。

電話：(02)2396-0100 E-mail：adr@tdrf.org.tw