學會消息公佈

一、　一Ｏ四年年會日期訂於 11 月 7、8 日(11 月 7 日半天，11 月 8 日一天)，地點在台中。

二、　學會委員會分三組：A.會務策劃及推展委員會、 B. 學術暨研究委員會、C. 臨床暨社會教育委員會。由各組之召集人，協同成員，推動各項活動；希望年輕醫師在中風議題上能透過腦中風學會這個平臺，踴躍參加。

10.6318/STROKE2015.22.1.1

腎功能異常對大血管動脈硬化型缺血性腦中風之不良影響

臺大醫院神經部　葉馨喬

筆者與臺灣腦中風登錄團隊曾於2013年在夏威夷舉辦的國際腦中風會議(International Stroke Conference) 發表一篇臺灣腦中風登錄資料庫之研究成果，標題為“Harmful Impact of Chronic Kidney Disease on Ischemic Stroke with Large Artery Atherosclerosis”。此篇論文在歷經一年半漫長的投稿奮鬥之後，最近剛被Atherosclerosis接受。此研究之目的，在於分析大血管動脈硬化型(large artery atherosclerosis, LAA) 急性缺血性腦中風的病患中，腎絲球過濾率下降對於腦中風預後之影響。

腎臟病是一個逐漸受到重視的全球性健康議題。其定義是腎絲球過濾率(estimated glomerular filtration rate)低於60 ml/min/1.73m^{2}長達三個月以上，或腎絲球過濾率高於60 ml/min/1.73m^{2}但臨床上有蛋白尿、血尿、影像學、或病理學等腎臟實質傷害證據且已達三個月以上 [1]。在所有的腦中風患者中，大約有四分之一的病患同時罹患了慢性腎臟病 [2]。慢性腎臟病與腦中風之間關係密切：慢性腎臟病是缺血性腦中風的危險因子之一 [3]，且腎臟病與腦中風之間有許多共同的致病因子，包括高血壓、糖尿病等；此外，腎臟病也會惡化高血壓與高血脂，更進一步提高了腦中風之風險 [4]。

然而，文獻中關於急性缺血性腦中風同時伴隨腎功能異常患者的預後尚不明確。因此，基於腎功能異常與動脈硬化之密切關係 [5]，此研究針對大血管動脈硬化型缺血性腦中風之患者，探究腎絲球過濾率之下降對其預後之影響。大血管動脈硬化型是缺血性腦中風的一種亞型，其定義為缺血性腦中風合併頸部或顱內之大動脈有>50% 之狹窄 [6]。

本研究發現，在 8,052 位大血管動脈硬化型急性缺血性腦中風之患者中，41.1%的患者同時有腎絲球過濾率低於 60 ml/min/1.73m^2 之情形，表示腎絲球過濾率下降在此亞型之腦中風患者中並不少見。病患之腎絲球過濾率越低，則腦中風不良預後之風險越高，其腦中風後 6 個月之 mRS 大於 3 之 adjusted odds ratio 於腎絲球過濾率 30-59

mL/min/1.73 m^2、15-29 mL/min/1.73 m^2、及<15 mL/min/1.73 m^2 的三組患者分別為 1.10、1.60 及 1.60 (參考組為腎絲球過濾率 60–119 mL/min/1.73 m^2)。腦中風後 6 個月內之死亡風險亦隨著腎絲球過濾率下降而明顯升高。此外，我們首度發現“腦中風嚴重度”與“腎絲球過濾率”之間存在著統計協同效應，同時有 NIHSS score >15 且腎絲球過濾率<15 mL/min/1.73 m^2 之組的死亡風險上升至 21.19 倍 (參考組為 NIHSS score 0-5 且腎絲球過濾率 60–119 mL/min/1.73 m^2)，此現象揭示了嚴重腦中風的患者，若同時罹患腎絲球過濾率下降，則死亡風險將顯著地上升。

總結來說，腎功能異常對於大血管動脈硬化型缺血性腦中風之患者而言，會對其預後及死亡風險有不容忽視的影響。因此，於臨床上照顧急性缺血性腦中風之患者時，尤其當其腦中風之亞型為大血管動脈硬化型時，務必注意患者之腎功能，並及早進行保護腎功能之策略，以免更加惡化其腦中風之預後。

參考文獻:

1. Patel SS, Kimmel PL, Singh A. New clinical practice guidelines for chronic kidney disease: a framework for K/DOQI. Semin Nephrol 2002;22:449-58.

2. Yahalom G, Schwartz R, Schwammenthal Y, Merzeliak O, Toashi M, Orion D, et al. Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke. Stroke 2009;40:1296-303.

3. Lee M, Saver JL, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: Meta-analysis. BMJ 2010;341:c4249.

4. Paparello J, Kshirsagar A, Batlle D. Comorbidity and cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. Semin Nephrol 2002;22:494-506.

5. Kokubo Y. Carotid atherosclerosis in kidney disease. Contrib Nephro 2013;179:35-41.

6. Adams HPJ, Woolson RF, Biller J, Clarke W. Studies of Org 10172 in patients with acute ischemic stroke. TOAST Study Group. Haemostasis 1992;22:99-103.

10.6318/STROKE2015.22.1.2

如何由健保申報資料估計中風嚴重度

嘉義基督教醫院神經內科 宋昇峰 主任

使用申報資料來進行醫學研究有其優勢，包括資料涵蓋不同地區的民眾、追蹤時間長、資料為前瞻性收集、資料能真實呈現醫療現況等，因此以申報資料為素材之研究不但可避免單一醫院研究所導致的選樣偏差（selection bias)，也可以避免資訊偏差(information bias)。除此之外，當研究者不需花費大量金錢與時間自行收集資料時，研究者比較能迅速的進行學術研究。台灣因為施行單一保險人之全民健保制度，納保率幾乎百分之百，而且給付項目涵蓋住院、急診、與門診，因此累積了大量的健保申報資料，健保局也委託國家衛生研究院，將健保申報資料整理成健保研究資料庫，提供研究者大量研究之素材。使用台灣健保研究資料庫之研究，這幾年如雨後春筍般，發表篇數節節上昇[1]，而依照美國國家醫學圖書館（PubMed）索引之資料，應用於中風之相關研究已超過百篇。

雖然以申報資料進行醫學研究有其優勢，但亦有相當大的限制，申報資料中並沒有病人的臨床資訊，因此研究時會面臨三大難題，包括如何找出罹患某種疾病之病人族群、如何得知病人之病情後果、及如何校正疾病嚴重度[2]。而中風是一個相當多樣化的疾病，病人間病情嚴重度可能存在極大之差距，造成使用申報資料來研究中風之後果更加困難。常見以健保研究資料庫為題材之中風研究有兩大類型，第一類即中風病人後果之研究，例如病人中風後之再入院率、死亡率、或再中風率，或者病人中風後使用某項治療是否可以改善其預後。第二類屬流行病學中風危險因子之探討，例如何種疾病容易導致病人中風，或是何種治療可以減少病人發生中風。但這些以申報資料所得之研究結果有一共通之限制，即無法得知每位病人中風嚴重度，這項缺陷不但可能削弱研究結論的價值，甚至可能影響研究結果的正確性。

先前使用健保研究資料庫之中風相關研究，曾有學者使用各種代理變數來推估病人之中風嚴重度。例如使用住院天數與有無入住加護病房來代表中風嚴重度[3]，或利用住院醫療費用清單明細檔中，每次住院所申報之 ICD 診斷碼及 ICD 處置碼，來判斷病人有無使用呼吸器、有無接受手術（包括胃造瘻術、開顱術、氣管切開術等)、有無神經系統後遺症（偏癱、失語症、癲癇等)來代表中風嚴重度[4]。但這些方式並未經過正式之驗證，而使用 ICD 診斷碼及處置碼，也可能會受到疾病分類人員未能正確編碼的影響，更何況在健保研究資料庫中，每筆住院醫療費用清單明細中，僅會列出五項 ICD 診斷碼與五項 ICD 處置碼，因此可能無法得知病人曾接受過之所有處置與病人因中風而存留之後遺症。

雖然健保研究資料庫有上述之問題，但凡走過必留下痕跡，申報資料的確忠實的記錄了病人就醫的過程，包括診斷、處置、藥品等。當病人有症狀時，會前來醫療照護機

構就醫，這時醫師會進行檢查，建立診斷，並給與處置及處方藥物，這些資料申報之後就儲存於資料庫中。病人接受治療後，病情會有變化，當再度就醫時，醫師又會給予新的診斷、處置、及藥物處方，這些五花八門的申報資料可視為病人病情的代理資訊。急性缺血性中風病人通常在發病 48 小時至數周內，有可能產生神經系統或內科方面之併發症，大部分併發症之發生通常與中風嚴重度成正相關。這些併發症的治療與處置本來就是中風醫療照護之一環，舉例來說，中風病人若合併有吞嚥困難，通常需要放置鼻胃管以供餵食，中風病人若產生腦水腫之併發症，則需要使用降腦壓藥物來治療。因此，由中風醫療照護衍生而來的申報資料，包括藥品處方、手術處置、醫療服務等項目，或許可以提供中風病人疾病嚴重度的線索。

因此，我們以一家區域醫院中風病人之健保申報資料建立中風嚴重度的估計模式，我們將這種由申報資料估計得到的中風嚴重度命名為 Stroke Severity Index (SSI)，之後以另外四家醫院(兩家醫學中心與兩家區域醫院)之中風病人資料來做外部驗證，由驗證組病人之申報資料計算出每位病人之 SSI，結果顯示 SSI 與病人住院時之 NIHSS 呈高度相關。本研究成果將刊登於 Journal of Clinical Epidemiology，同時我們也設立線上計算機 (http://hdmlab.twbbs.org:508/SSI/hdmlab/ssi2.jsp)，供未來研究者使用。對於第一類中風病人後果之研究，可利用 SSI 來校正疾病嚴重度，對第二類中風危險因子之研究，則可以藉由 SSI 來得知某項危險因子引起之中風是屬於嚴重或者是輕微的中風。 本研究開發出之 SSI，可彌補目前研究健保資料庫時缺乏中風嚴重度的缺陷，藉由此經過驗證的中風嚴重度代理指標，讓研究者未來在進行健保研究資料庫之中風相關研究時，可使用 SSI 來代替臨床上使用之 NIHSS，以利於提升研究之品質。 而以全人口資料庫所進行之高品質中風研究，不僅有助於醫學知識之進展，也能提供政策制定者規劃醫療制度所需。

參考文獻：

1. Chen Y-C, Yeh H-Y, Wu J-C, Haschler I, Chen T-J, Wetter T. Taiwan’s National Health Insurance Research Database: administrative health care database as study object in bibliometrics. *Scientometrics*. 2011;86:365－380.

2. Jollis JG, Ancukiewicz M, DeLong ER, Pryor DB, Muhlbaier LH, Mark DB. Discordance of databases designed for claims payment versus clinical information systems. Implications for outcomes research. *Ann. Intern. Med.* 1993;119:844－850.

3. Kang J-H, Xirasagar S, Lin HC. Lower mortality among stroke patients with schizophrenia: a nationwide population-based study. *Psychosom Med*. 2011;73:106－111.

4. Lee H-C, Chang K-C, Huang Y-C, Lan C-F, Chen J-J, Wei S-H. Inpatient rehabilitation utilization for acute stroke under a universal health insurance system. *Am J Manag Care*. 2010;16:e67－e74.

10.6318/STROKE2015.22.1.3

腦中風與週邊動脈疾病

恩主公醫院 神經內科 孫瑜主任

過去，週邊動脈疾病，常常被臨床醫師所忽略，當出現明顯下肢症狀時，往往都很嚴重，不過，近十年來此議題已慢慢被重視並報告，盛行率也在增加中[1]，我常常告訴病人，全身血管的好壞是一致的，若是腳的血管嚴重狹窄，腦部與心臟血管通常也不會好到哪裡去，一半以上(62%)的週邊動脈疾病患者，也會合併心血管疾病或腦血管病[2]，與正常人相比，有症狀的週邊動脈疾病患者，死亡率明顯增加[3]，而且週邊動脈疾病也增加中風與心血管病的風險與死亡率。

從 2006 年開始，台灣進行多中心的腦中風登錄，其中有一項子計劃就是針對缺血性中風的患者，調查其週邊動脈疾病的盛行率與相關危險因子的研究(PAD-Stroke study)，在這個研究中，有 20 家醫院參與收案，總共納入 1895 急性腦中風住院的患者。最後有 1888 位患者納入分析。如果以測量 ankle brachial index (ABI)來定義，以 ABI 小於 0.9 為有病的分界，結果發現有 22.5%的患者有週邊動脈疾病。從各年齡層來看，年齡愈大，有週邊動脈疾病者愈多，且女性多於男性，相關的危險因子包括年齡、女性、心臟病、低的 HDL、抽煙、腎臟疾病、中風史、及頸動脈或顱內動脈狹窄。對中風患者而言，有週邊動脈疾病這個因子，較會有不好的預後（出院三個月時的 mRs>2）。

關於週邊動脈疾病的治療策略主要分三部分，第一是危險因子的控制，包括積極控制血壓、血糖、血脂肪及運動;第二是藥物治療，現今關於週邊動脈疾病引起之間歇性跛行，首選藥物為 Cilostazol，其他抗血小板藥物如 Aspirin，Clopidogrel 也是治療選擇，第三步則為手術的介入治療，到第三步週邊動脈疾病通常是非常嚴重，若不治療，恐怕下肢傷口不易好，也易感染，而健保規範中也明列週邊動脈疾病引起間歇性跛行可使用 Cilostazol 且有給付。Cilostazol 在藥理作用上，除了可抑制血小板凝集，還有血管擴張的效果，也可改善脂肪代謝，進而增加高密度胆固醇，並減少血中的三酸甘油酯。

在 2013 年美國心臟學會的建議中，Cilostazol 是可有效改善週邊動脈疾病症狀，

且增加行走距離(Level of evidence:A)[4]，而近年更有一些臨床試驗在探討 Cilostazol 在腦中風預防上的效果，有一篇整合分析(meta-analysis)的研究指出對於有動脈硬化的病人，Cilostazol 的治療對腦血管病的預防有顯著療效。風險比值為 0.58(p<0.001)，且出血的風險與對照組沒有不同(p=0.996)[5]。而 CASISP 研究則是針對 720 位中風半年內的華人作 Cilostazol 和 Aspirin 比較，發現對二次預防中風的效果 Cilostazol 優於 Aspirin，且 Aspirin 這一組腦出血風險較高[6]。另一個有名的試驗 CSPS-2 是針對 2757 位半年內發生腦梗塞的日本患者比較 Cilostazol 和 Aspirin 的療效，同樣也是發現對於預防中風的再發生及腦出血比例，Cilostazol 仍是優於 Aspirin[7]。另外一個研究針對糖尿病患者，對於防止頸動脈內膜厚度的惡化，Cilostazol 也是優於 Aspirin (DAPC 研究)[8]。所以 Cilostazol 現今被認為是治療週邊動脈疾病的首選藥之一，且有愈來愈多的證據顯示在缺血性中風的預防也是有幫助的。

基於上述理由，台灣也進行了一項全國多中心隨機雙盲的臨床試驗，研究設計是分 2 組，一組是使用 Aspirin 加上安慰劑，另一組則是服用 Aspirin 加上 Cilostazol，收案對象為 50 歲以上已在服用 Aspirin 的缺血性中風或暫時性缺血性中風的患者，且 ABI<1，藥物治療 1 年後，主要觀察的項目為 ABI 的變化，頸動脈內膜厚度的變化及血管性事件的發生，包括腦中風及心肌梗塞。比較服用 Aspirin 加上 Cilostazol 這組和單用 Aspirin 這組是否有不同。此臨床試驗的總主持人為許重義教授，而臺大醫院鄭建興教授完成臨床試驗的研究設計的撰寫，已發表在 International Journal of Stroke 期刊[9]，而這個臨床試驗也有一些很重要的發現。這是台灣完成的非常重要的臨床試驗，我們期待此試驗的結果，能很快刊登在國際重要期刊與大家分享。

參考文獻

1. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* Oct 19 2013;382(9901):1329-1340.
2. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *Jama.* Jan 11 2006;295(2):180-189.

3. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *The New England journal of medicine.* Feb 6 1992;326(6):381-386.
4. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* Apr 2 2013;127(13):1425-1443.
5. Uchiyama S, Demaerschalk BM, Goto S, et al. Stroke prevention by cilostazol in patients with atherothrombosis: meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association.* Nov-Dec 2009;18(6):482-490.
6. Huang Y, Cheng Y, Wu J, et al. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomised, double-blind, pilot study. *The Lancet. Neurology.* Jun 2008;7(6):494-499.
7. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *The Lancet. Neurology.* Oct 2010;9(10):959-968.
8. Katakami N, Kim YS, Kawamori R, Yamasaki Y. The phosphodiesterase inhibitor cilostazol induces regression of carotid atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes mellitus: principal results of the Diabetic Atherosclerosis Prevention by Cilostazol (DAPC) study: a randomized trial. *Circulation.* Jun 15 2010;121(23):2584-2591.
9. Jeng JS, Sun Y, Lee JT, et al. The efficacy and safety of cilostazol in ischemic stroke patients with peripheral arterial disease (SPAD): protocol of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society.* Jan 2015;10(1):123-127.

10.6318/STROKE2015.22.1.4

腦中風的高血壓治療

恩主公醫院 神經科 呂建榮醫師

隨著新藥不斷上市，新的臨床試驗結果也陸續發表。所以每隔一段時日，各學會都會將原有的指引(guideline)作一番修正。台灣腦中風學會現有的指引是在 2008 年制定的。2014 年 AHA 的指引及 JNC 8 報告相繼發表之後，台灣腦中風學會也擬將現行指引中，關於高血壓的部份做個更新。

神經科醫師所遇到的，大多是中風之後的病患。不論這位病患在發生中風之前，是否已經知道自己罹患高血壓，也不論該病患在發生中風之前有沒有治療其高血壓，只要是發生過中風或暫時性腦缺血的病人，在急性期之後，仍持續有高血壓，都應接受治療。只不過，在治療這群病人時，是否要把他們的血壓降得很低很低，就值得商榷。在治療上，應該根據患者是否罹有嚴重的顱內外血管狹窄而定。如果患者是一位小洞梗塞的病人，大血管都沒有狹窄，在 AHA 的指引中，建議將其收縮壓降到 130mm Hg 以下。然而，若是大血管有明顯的嚴重狹窄時，血壓的控制，未必就是愈低愈好。

幾乎所有的高血壓治療指引，都是專家共識之下所制定出來的。比較特別的是 2014 年發表的 JNC 8 報告，這份指引號稱是以實証為基礎所制定出來的。可是，並非所有的問題都有隨機臨床試驗可以証實。制定 JNC 8 報告的委員，也只能針對臨床上治療高血壓時，最常面臨的三大主要問題，制定出這份報告，作為高血壓治療準則。這三個臨床問題是：

一、對於高血壓患者，當其血壓高達某一標準時，即予藥物治療，是否真的可以改善其預後？

二、對於高血壓患者，將其血壓降到某一血壓值以下時，是否真能改善其預後？

三、對於高血壓患者，不同種類的降血壓藥物，使用在不同類型的病患身上時，是否會產生不同的利弊？

在這三個臨床問題的架構下，參與制定 JNC 8 報告的委員，篩選出合於標準的臨床試驗，作為實證醫學的基礎。這份 JNC 8 報告總共作出九項建議。然而，JNC 8 報告並沒有特

別針對發生中風的這群病人的血壓作出治療的建議。JNC 8 報告總共作出九項建議如下：

建議一

對於六十歲以上的人，當收縮壓高於 150mmHg，或舒張壓高於 90mmHg 時，就應予以藥物治療。而治療的目標定在收縮壓低於 150mmHg 於且舒張壓低於 90mmHg。（Strong recommendation-Grade A)。

建議二

對於年紀小於 60 歲的人，當其舒張壓在 90mmHg 以上應接受藥物治療，

而治療的目標，則是使其舒張壓在 90mmHg 以下。

(對年紀在 30 至 59 歲之間的人，此建議為 Strong recommendation-Grade A;

對年紀在 18 至 29 歲之間的人，則屬 Expert opinion-Grade E)。

建議三

對於年紀小於 60 歲的人，當收縮壓高於 140mmHg 以上時，開始藥物治療，而治療目標是將其收縮壓降壓 140mmHg 以下。(Expert opinion-Grade E)。

建議四

年紀在 18 歲以上罹有慢性腎臟疾病的人，收縮壓在 140mmHg 以上或舒張壓在 90mmHg 以上時，就需藥物治療。而治療的目標，是將血壓控制在收縮壓小於 140mmHg 且舒張壓小於 90mmHg。(Expert opinion-Grade E)。

建議五

對年紀在 18 歲以上的糖尿病患者，當其收縮壓大於 140mmHg 以上，或舒張壓大於 90mmHg 以上時，開始藥物治療。而其治療目標，在使收縮壓小於 140mmHg，且舒張壓小於 90mmHg。(Expert opinion-Grade E)。

建議六

對於非黑人族群(nonblack population)，包括併有糖尿病的患者，最初的降血壓藥物包括 thiazide 類的利尿劑，鈣離子阻斷劑(CCB)，ACEI 或 ARB。(Moderate recommendation-Grade B)。

建議七

對於黑人族群，包括併有糖尿病患者在內，以 thiazide 利尿劑或 CCB 作為降壓的第一線用藥。

(此建議對一般黑人族群為 moderate recommendation-Grade B，

對併有糖尿病的黑人族群為 weak recommendation-Grade C)。

建議八

不論人種或有無糖尿病，只要是 18 歲以上併有高血壓及慢性腎臟疾病的患者，最初(或增加)降血壓藥物應包括 ACEI 或 ARB 以改善腎臟預後(outcome)。

(Moderate recommendation-Grade B)。

建議九

高血壓治療的目標是達到血壓的治療目標值。因此，若在治療一個月之後仍未達到治療的目標，則應增加藥物的劑量或從建議六的藥物中(thiazide 類利尿劑，CCB、ACEI 或 ARB)，再加上第二個降血壓藥物。

臨床醫師應持續評估血壓及調整用藥。倘若使用兩種藥物仍無法達到治療目標，則加上第三種藥物，但此時要注意 ACEI 與 ARB 不要併用。若病人因使用上有禁忌，無法合併使用建議六中的四類藥物或已經使用三種降血壓藥物，但仍無法達到血壓的治療目標時，可以選用其他類型的降血壓藥物。依據上述的治療步驟，仍無法將血壓降到治療目標或者病患在治療過程中出現併發症時，則需會診或轉診至心臟科專家診治。(Expect Opinion-Grade E)。

根據 JNC8 報告的第一項建議，對於六十歲以上的人，治療的目標定在收縮壓低於 150mmHg 於且舒張壓低於 90mmHg 就可以了。得知這樣的標準，會讓神經科醫師感到比較釋懷，免得成天擔心把病人的血壓降太低以致病人發生中風。

指引不是唯一的真理。倘若指引所載是唯一真理，那麼全世界的指引只有一份，不會各國有各國的版本。指引中所載，只能反映出在處理某個問題時，大多數醫師會採取什麼做法。也就是說，指引代表了大部份醫師的共識。在臨床應用時，仍需依病人的狀況而斟酌運用。