學會消息公佈

一、 今年年會適逢學會 20 週年紀念，年會將在台北圓山飯店 10 樓國際會議廳舉行，舉辦時間為 1 天半時間(11 月 1 日半天，11 月 2 日一天)。學會將整理 20 週年回顧並有許多紀念性的活動，預期將盛況空前。世界中風日活動將另擇日舉行。相關訊息將陸續公布，請大家密切注意並踴躍參加。

二、 2014 亞太腦中風會議(Asia Pacific Strroke Conference)將於 9 月 12-14 日(星期五-日)在台北國際會議中心舉行。相關訊息請瀏覽官網，歡迎大家踴躍參加。大會官網：http://www.apsc2014tw.com

三、 學會明年將以 Opt in 方式加入 World Stroke Organization。World Stroke Organization (WSO)http：www.world-stroke.org。

10.6318/STROKE2014.21.1.1

原發性血小板缺乏紫斑症與腦中風

恩主公醫院神經科　李嵐忻 / 孫瑜

原發性血小板缺乏紫斑症（Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, ITP）為一種體液性免疫導致血小板破壞的血液疾病。它可以是由藥物、感染（如 HIV）、自體免疫疾病（如 SLE）或淋巴增生疾病所引發。臨床表現為血小板低下併有紫斑的出現。較常見的合併症為出血，但有 4.1%的 ITP 病人會發生動脈栓塞。[1]血小板低下的患者卻出現栓塞，這樣的矛盾稱之為 paradoxical thromboembolism。

ITP 的致病機轉目前認為病人血清中存有血小板相關抗體（Platelet-associated immunoglobulin, PAIG）。此抗體黏附於血小板表面的醣蛋白上，經由脾臟網狀內皮系統或是補體系統所破壞。[2] 至於 ITP 如何造成血栓，目前在致病機轉的研究傾向認為和血小板微粒（Platelet microparticles , PMPs）相關。血小板微粒是血小板細胞膜的碎片，血小板相關抗體尤其是 IgM 固定於血小板表面，活化補體系統後形成的膜攻擊複合體（membrane attack complex, MAC）促使血小板細胞膜分解（shedding）出血小板微粒。[3,4] 血小板微粒具有很強的促凝血效應，並且能藉由促進花生四烯酸（arachidonic acid）的釋放及與 P-selectin 的交互作用來促進血小板的活化。[5] Young J. Lee 在 1993 年針對 71 位缺血性腦血管意外的病人的研究顯示：在小血管疾病，大血管疾病，以及多處梗塞併血管型失智（multiinfarct dementia）的族群中血清中血小板微粒的濃度都高於對照組，而小血管病變族群中的血小板微粒濃度又比大血管病變族群來的高。[4] 血清中血小板微粒濃度可作為 ITP 病人血小板活性的指標，許多研究也說明了血小板微粒在 ITP 病人與栓塞的致病機轉中佔有重要地位。除此之外，自體抗體直接對血管內皮細胞的傷害也是一個在 ITP 中造成栓塞的機轉。[6]也有研究顯示在 ITP 併有血管型失智的病人中，PAIgM 的濃度比對照組高，而 PAIgG 在兩組間則沒有顯著差異。[7]

關於 ITP 併腦中風的治療，目前缺乏大型研究的證據佐證所以尚無定論。針對 ITP 併有腦血管意外的病人的處理策略包括：（一）先針對 ITP 治療，待血小板回復至正常值再依病人狀況決定是否使用抗血小板製劑治療；（二）在疾病初期同時針對 ITP 治療與給予抗血小板製劑治療。曾經報導過的針對 ITP 治療的一線藥物有皮質醇（prednisolone 30 mg/kg），靜脈注射免疫球蛋白（IVIg, 2g/kg），Danazol，及血小板輸注。二線治療包括免疫抑制劑-cyclosporine，以及脾臟切除。針對腦中風的治療包括急性期使用抗血小板製劑，以及動脈注射血栓溶解劑。

Mahawish et al, Theeler et al, 以及 Phan TG et al 各報告了使用靜脈注射免疫球蛋白治療的案例，其中兩個案例在 ITP 改善後加上抗血小板製劑治療，這三個案例在追蹤期間並無惡化或再發。[8,9,10] Rhee et al 則報告了一位急性期接受動脈注射血栓溶解劑後出現血小板下降併有紫斑，使用皮質醇與 Danazol 治療後無效，之後接受靜脈注射免疫球

蛋白（IVIg）及脾臟切除仍於第 20 個月後再發生中風的案例。[11] Ichijo et al 報告了一位在急性期同時使用抗血小板劑（cilostazol）及皮質醇治療的案例，此案例在血小板微粒未達到正常值前開始減量皮質醇，而之後又再發生中風，最後使用高劑量皮質醇與免疫抑制劑 cyclosporine 治療至血小板微粒達到正常值才減藥，後來並無惡化或再發。[12]

此外，因為血小板的活化與胞內鈣離子濃度的提升有關，也有人使用鈣離子阻斷劑於 ITP 合併有暫時性腦缺血發作的病人中，發現可以顯著降低血小板微粒的濃度，但對於長期預防再發作則沒有太大的幫助。[4]

原發性血小板缺乏紫斑症合併腦血管意外是一個在治療上十分兩難的局面。目前我們可以藉由檢驗血清血小板微粒（PMP）以及血小板相關抗體（PAIG）尤其是 PAIgM 的濃度作為診斷依據以及監測疾病活性的依據。而在治療上，在急性期使用靜脈注射免疫球蛋白（IVIg）作為針對 ITP 的治療，再評估病人狀況使用抗血小板製劑治療是目前案例報告的可行的方式。關於治療方面尚待大型研究的證據支持。

[1] J. McFarlend J: Pathophysiology of platelet destruction in immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Blood Rev.* 2002 Mar;16(1):1-2.
[2] Johnsen J: Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:306-12.
[3] Hed J: Role of complement in immune or idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr Suppl.* 1998 Jun;424:37-40.
[4] Lee YJ et al: Elevated platelet microparticles in transient ischemic attacks, lacunar infarcts, and multiinfarct dementias. *Thromb Res.* 1993 Nov 15;72(4):295-304.
[5] Italiano JE Jr et al: Clinical relevance of microparticles from platelets and megakaryocytes. *Curr Opin Hematol.* 2010 Nov;17(6):578-84.
[6] Fruchter O et al: Fatal acute myocardial infarction during severe thrombocytopenia in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med Sci.* 2002 May;323(5):279-80.
[7] Ahn YS et al: Vascular dementia in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Thrombosis Research.* 2002 Sep 15;107(6):337-44.
[8] Mahawish K et al: Cerebral infarction in idiopathic thrombocytopenic purpura: a case report. *BMJ Case Rep.* 2009;2009. pii: bcr04.2009.1748.
[9] Theeler BJ et al: A Patient with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Presenting with an Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2008 Jul-Aug;17(4):244-5.
[10] Phan TG et al: Paradoxical ischaemic stroke in the setting of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Intern Med J.* 2011 Aug;41(8):643-4.
[11] Rhee HY et al: Recurrent ischemic stroke in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis.* 2010 Aug;30(2):229-32.
[12] Masahiko Ichijo et al: Elevated Platelet Microparticle Levels after Acute Ischemic Stroke with Concurrent Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*

2013 Jun 6. pii: S1052-3057.

10.6318/STROKE2014.21.1.2

擴散張量影像 Diffusion Tensor Imaging(DTI)於腦中風的應用

恩主公醫院 陳凱峰

核磁共振為腦中風重要的診斷工具，其中擴散成像(diffusion imaging)利用水分子於人體來平均擴散速度於病理狀態下的局部改變,更廣泛的應用於急性腦梗塞的診斷。擴散加權成像(diffusion weight imaging, DWI)能夠區分 2-3 小時內發生的腦梗塞的壞死區域，甚至有報導可偵測 10 分鐘內的腦梗塞。目前擴散成像(diffusion imaging) 中特殊成像序列(imaging sequence)-擴散張量攝影(diffusion tensor imaging, DTI), 提供了可量化的腦部微結構(microstructure)以及神經束評估，提供我們傳統 DWI 以外的資訊[1]。

DTI 是什麼?

原理為水分子在體內以三維方向自由擴散，水分子擴散的方向會受周圍組織的滲透性，神經軸突方向，甚至**細胞內微小管的解聚(microtubule depolymerization)**影響。**故由觀察水分子之非等向性 anisotropy- 水分子是否以單一方向擴散-可以此推測神經白質之微結構是否有變化**。FA(非等向性指標, fractional anisotropy)為 DTI 常用的指標,作為代表水分子擴散張量之大小及水分子擴散之方向性。FA 的數值為 0~1 之間，數值越大越表此部分水分子越以單一方向擴散，臨床上可能代表神經纖維密度(fiber density)或髓鞘化(myelination)的程度，例如脊髓液(cerebrospinal fluid)比較沒有影響擴散方向的因子, 數值接近 0;而胼胝體 (corpus callosum)神經走向方向集中, 其數值比較接近 1。我們可以區域分析(region of interest)、以體素測量(voxel based morphometry)或神經纖維追蹤(tractograhpy)等方法得到 FA 等數值, 從而可量化白質微結構的變化[1]。

腦梗塞在 DTI 的表現

DTI 在動物實驗以及人類腦梗塞實驗中, FA 會在急性(<24 小時)以及亞急性期(3-5 天)上升-可能是因為細胞水腫(cytotoxic edema)致水分子無法自由四處擴散, 增加了非等向性的結果。跟 DWI 不同, FA 在後亞急性至慢性期因為細胞結構被破壞會持續慢慢下降, 甚至持續至腦梗塞 6 個後[2]。

DTI 於腦中風的應用

目前 DTI 主要用於對預後的評估, 包括運動以及認知功能。其中運動功能是以評估 corticospinal tract(CST)的完整性為主, 發現急性期 MRI(3-30 天，不同研究 MRI 時機不同)之 FA ratio(即患側跟對側 CST 的 FA 比值)跟 6 個月的預後正相關-即 FA 值下降越少, 預後(mRS, Barthel index)越好[3]。Rosalia et al.比右腦中風跟健康受試者的 DTI，發現右腦中風患者的認知功能（MMSE, 前額葉功能，精神運動速度等）恢復較差者除了右大腦 FA 較小以外，在左大腦多處區域之 FA 均有下降的情況；而認知功能恢復較好的患者則只有左大腦內囊膝(genu of internal capsule)的 FA 有下降[4]。

結語

雖然 DTI 目前多用於研究上，但其提供腦中風影像學上可量化之評估以及預測預後之優勢， 可作為日後新的治療、復健效果以及機制評估非常重要的工具。

Ref

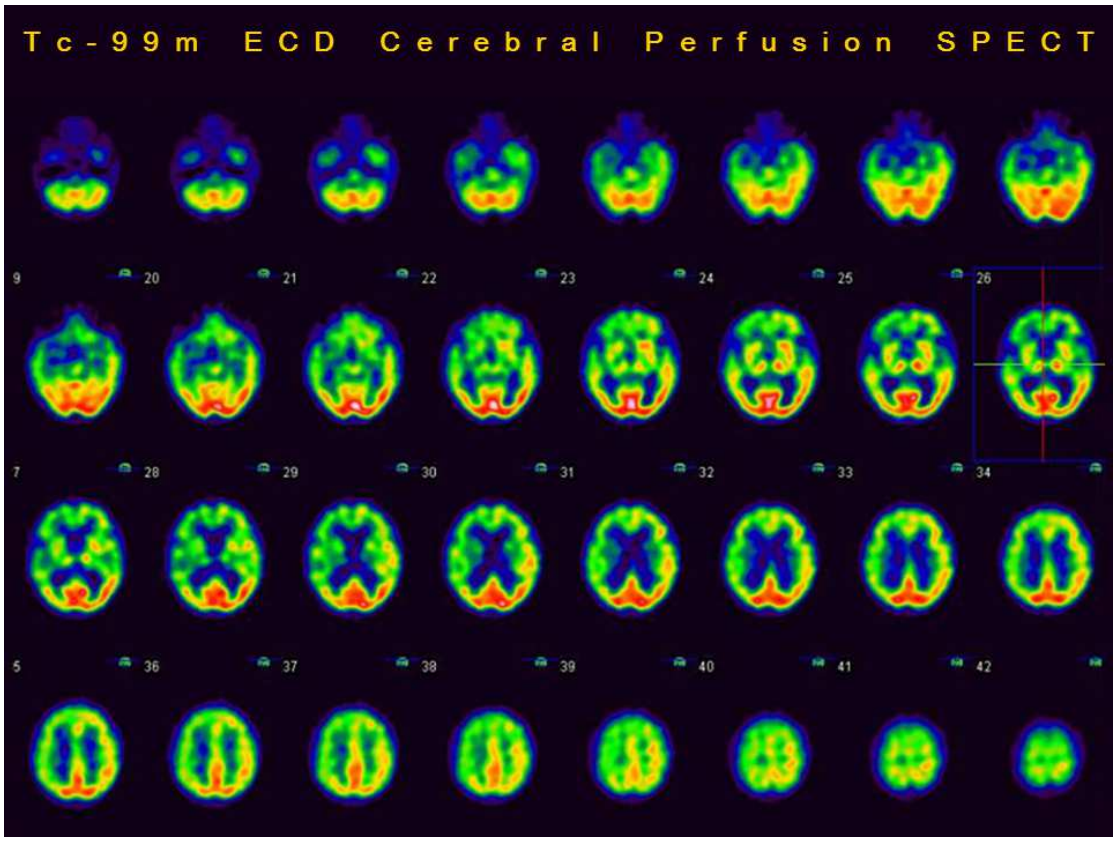
1. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*. Apr 2001;13(4):534-546.
2. Sotak CH. The role of diffusion tensor imaging in the evaluation of ischemic brain injury - a review. *NMR* Biomed. 2002 Nov-Dec;15(7-8):561-9.
3. Jang SH. Prediction of motor outcome for hemiparetic stroke patients using diffusion tensor imaging: A review. *NeuroRehabilitation*. 2010;27(4):367-72.
4. Dacosta-Aguayo R, Graña M, Fernández-Andújar M, et al. Structural integrity of the contralesional hemisphere predicts cognitive impairment in ischemic stroke at three months. *PLoS One*. 2014 Jan 24; 9(1): e86119

10.6318/STROKE2014.21.1.3

最熟悉的陌生人：核子醫學腦質斷層灌注掃描

聖保祿醫院 核子醫學科 邱建勳 醫師

腦部斷層掃描，除了 X 光電腦斷層（computed tomography）與磁振造影（magnetic resonance imaging）外，還有一種大家有點熟悉卻又陌生的影像學檢查，就是核子醫學腦質斷層灌注掃描（cerebral perfusion SPECT）。



圖一：腦質斷層灌注掃描橫切面影像。

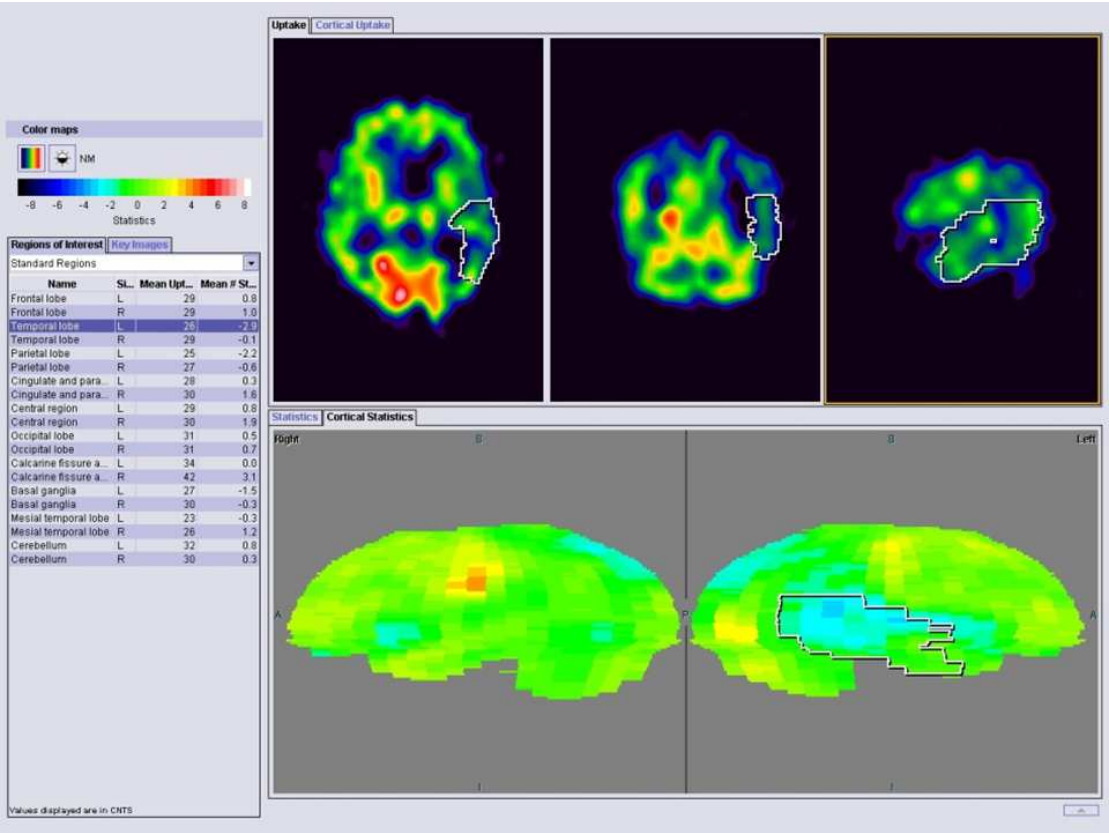
腦質斷層灌注掃描使用可穿透腦血管障壁的親脂性示蹤劑，藉此得知額葉、頂葉、顳葉、枕葉、基底核與丘腦的血流灌注狀態（圖一），可以應用在腦血管疾病的診斷與預後評估。對短暫性腦缺血發作（transient ischemic attack）來說，腦質斷層灌注掃描的診斷率可至 60%，電腦斷層反而不到 20%；對可逆性缺血性神經功能缺損（reversible ischemic neurologic deficit）來說，腦質斷層灌注掃描的診斷率可至 90%，電腦斷層只有 40%；對腦梗塞（cerebral infarction）8 小時後來說，腦質斷層灌注掃描的診斷率可達 90%，電腦斷層低至 20%；對腦梗塞 48 小時後來說，腦質斷層灌注掃描的診斷率可達 95%，電腦斷層最多 50%。

	電腦斷層	腦質斷層灌注掃描
短暫性腦缺血發作	20%	60%
可逆性缺血性神經功能缺損	40%	90%
腦梗塞 8 小時後	20%	90%
腦梗塞 48 小時後	50%	95%

腦梗塞一星期左右，亦可接受腦質斷層灌注掃描評估預後。若發現病患腦部血流有改善現象，與較後期腦部血流才改善的病患相比，代表神經學功能恢復的機會較大。因此，腦質斷層灌注掃描不只可以診斷腦血管疾病，還可做為預後評估的工具。

一般來說，判讀腦質斷層灌注掃描病灶的血流灌注狀態，是相對於病灶周遭正常腦組織血流來看，或者病灶對側大腦半球同等位置的血流灌注狀態做為相對比較，加上數位醫學影像可以主觀地調整活性強度，因此缺少客觀判讀基準。

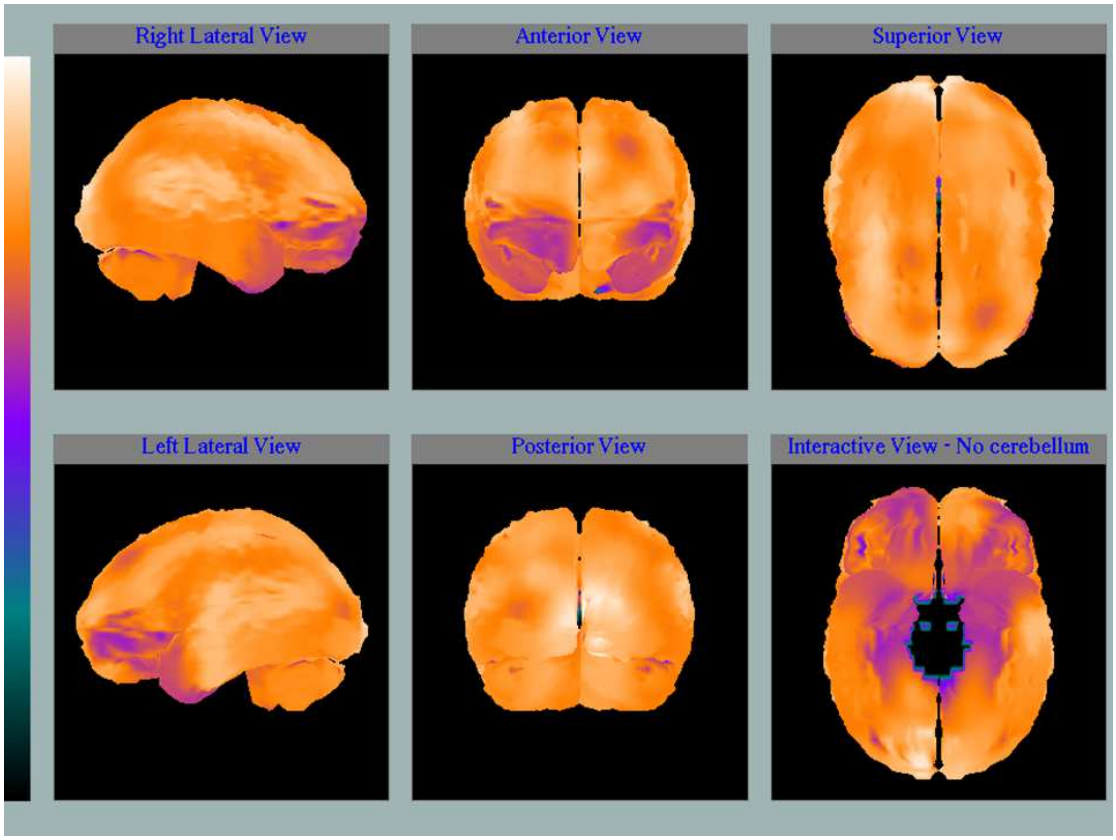
隨著資訊科技快速發展，新世代互動式軟體提供正常大腦血流灌注資料庫以資比對，視覺化定量分析大腦皮質各區域的血流灌注狀態，協助醫師客觀地判讀；更因為視覺化定量功能，易於做為治療前後追蹤比較以及未來教研用途（圖二）。



圖二：腦質斷層灌注掃描新世代互動式軟體（Scenium，Siemens）。軟體畫面左上角的

彩圖（Color maps），代表與正常大腦血流灌注相比後的標準化值（顏色由藍綠至黃紅，表示大腦血流灌注由低至高）；左下角的感興趣區域（Region of Interest），提供大腦各個區域的血流活性數值；上三圖分別是腦質斷層灌注掃描軸狀切面、冠狀切面與矢狀切面；下兩圖分別是統計參數圖譜（statistical parametric map）的右大腦皮質視野（cortical view）與左大腦皮質視野。上三圖與右下圖中的不規則白線輪廓區域，表示左側顳葉呈現低血流灌注（右下圖不規則白線輪廓區域中的藍色區塊）。

另外，透過影像重組軟體，將腦質斷層灌注掃描影像立體化呈現，讓臨床醫師易於向病患或家屬解釋（圖三）。



圖三：腦質斷層灌注掃描 3D 重組影像。

近年來電腦斷層與磁振造影蓬勃發展，讓我們幾乎忘了可以在臨床上常規使用的腦質斷層灌注掃描。腦質斷層灌注掃描不只用於腦血管疾病的影像診斷與預後評估，也是癲癇與各類失智症患者的重要檢查之一。腦質斷層灌注掃描著重功能評估和定量分析，與解剖學影像相輔相成，誠為臨床醫療診斷與治療前後不可或缺之影像醫學利器。

10.6318/STROKE2014.21.1.4

敗血症是腦中風的獨立危險因子: 全民健康保險資料庫的分析與研究

李俊泰（三軍總醫院神經科部 代理部主任，國防醫學院專任助理教授）

腦中風在台灣是導致成人殘障第一要因，也是僅次於惡性腫瘤及心臟疾病的國人第三死因，改善腦中風的預防既有效且可減少健保的負擔，控制腦中風的危險因子是預防腦中風最有效的方法。雖然諸如高血壓、糖尿病、缺血性心臟病、心房顫動及高血脂症等均為腦中風的傳統危險因子，但至今仍有 40%腦中風病患並沒有上述之危險因子卻也罹患腦中風 (1,2)，尋找未知且重要的危險因子有助於進一步造福更多腦中風病人，提昇醫療照護品質。

從過去 case-control 及 case series 的研究顯示，呼吸道或泌尿道感染的一週內容易誘發腦中風的發生 (3,4)，暗示感染可能是腦中風的獨立危險因子，大型申報資料檔 (large claim based datasets)，如台灣的全民健康保險資料庫 (National Health Insurance Research Database, NHIRD) (5)，由於具有人口代表性 (population-based) 及長期追蹤 (longitudinal) 的資料特性，非常適合進行感染與增加腦中風風險相關的分析與研究，於是在中國醫藥大學醫療體系總執行長許重義教授的領導下，促成三軍總醫院神經科部及中國醫藥大學 DryLab 健康資料研究團隊的合作，利用全民健康保險資料庫分析與研究因敗血症 (Septicaemia) 住院的病人追蹤七至十年，發生腦中風的風險，證實敗血症為腦中風的獨立危險因子，並將研究成果發表於國際知名期刊 PLoS One (6)。

統計西元 2000 年至西元 2003 年因敗血症住院病人共 4628 位，控制組人數 (無敗血症) 共 18399 位，長期追蹤七至十年，研究結果顯示有敗血症的病人未來發生腦中風的風險比較高 (出血性腦中風風險增加 1.82 倍, Hazard ratio, HR=1.82, 95% CI: 1.35－2.46, p<0.001; 缺血性腦中風風險增加 1.20 倍, HR=1.20, 95% CI: 1.06－1.37, p<0.01)。若敗血症病人共存有傳統腦中風危險因子（高血壓、糖尿病、缺血性心臟病、心房顫動及高血脂症），未來發生出血性腦中風風險增加 1.71 倍 (HR= 1.71, 95% CI: 1.22－2.40, p<0.01)，缺血性腦中風風險增加 1.19 倍（HR=1.19, 95% CI: 1.05－1.37, p<0.01）。即便敗血症病人並無共存傳統腦中風危險因子，未來發生出血性腦中風風險為 2.32 倍 (HR=2.32, 95% CI: 1.21－4.43, p<0.05)。

年紀輕 (小於 45 歲) 敗血症病人的出血性腦中風風險更高達 28.6 倍 (HR=28.6, 95% CI: 6.46-127, p<0.001)，小於 45 歲敗血症病人的缺血性腦中風風險則為 2.08 倍(HR=2.08, 95% CI: 1.02－4.25, p<0.05)。在 45 歲到 64 歲敗血症病人的族群來看，只有缺血性腦中風的 HR 有顯著的統計意義 (HR=1.77, 95% CI: 1.39－2.25, p<0.001) ，65 歲以上敗血症病人未來發生出血性腦中風或缺血性腦中風風險，與控制組比較則都沒有顯著的統計意義。男性敗血症病人的出血性腦中風風險為 2.08 倍 (HR=2.08, 95% CI: 1.45－3.00,

p<0.001)。我們更進一步發現敗血症之後的半年內發生腦中風的風險最高 (出血性腦中風 HR=3.27, 95% CI: 1.68 – 6.40, p<0.001; 缺血性腦中風 HR=1.75, 95% CI: 1.24 – 2.46, p=0.001)，敗血症之後半年至二年之間只有出血性腦中風的 HR 有顯著的統計意義 (HR=2.04, 95% CI: 1.13 – 3.70, p<0.05)。敗血症之後二年至十年之間發生出血性腦中風或缺血性腦中風風險，與控制組比較則都沒有顯著的統計意義。

上述研究結果乃是全世界首次利用大型全國性且具有人口代表性及長期追蹤的重要研究，證實敗血症為腦中風的獨立危險因子，也向世界發聲對於尋找未知且重要的腦中風危險因子，台灣有舉足輕重的地位，有鑑於此，再次感謝中國醫藥大學醫療體系總執行長許重義教授及中國醫藥大學 DryLab 健康資料研究團隊專家們的幫忙與指導。

參考文獻

1. Whisnant JP (1997) Modeling of risk factors for ischemic stroke. The Willis Lecture. Stroke 28: 1840–1844.
2. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM (2008) Stroke. Lancet 371: 1612-1623.
3. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, et al. (2004) Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. N Engl J Med 351: 2611–2618.
4. Emsley HC, Hopkins SJ (2008) Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. Lancet Neurol 7: 341–353.
5. Database NHIR (2012).
6. Lee JT, Chung WT, Lin JD, Peng GS, Muo CH, Lin CC, Wen CP, Wang IK, Tseng CH, Kao CH, Hsu CY. (2014) Increased risk of stroke after septicaemia: a population-based longitudinal study in Taiwan. PLoS One 9(2): e89386.

10.6318/STROKE2014.21.1.5

血糖變異與缺血性腦中風

光田綜合醫院 神經內科 楊鈞百

由於生活習慣的改變及肥胖人口的增加,第 2 型糖尿病的發生率在世界各國包括台灣都有越來越高的趨勢。而糖尿病的各種併發症更是糖尿病患死亡的主要原因。

在台灣地區，腦中風持續為台灣十大死因前三名。對個人的健康、家庭及社會經濟都會造成很大的衝擊。過去的研究發現雖然糖尿病患者除了血糖高外也常合併高血壓、高血脂等共病症，雖然這些因素都會增加缺血性腦中風的發生，但是經過多變項迴歸之統計分析，糖尿病本身還是缺血性腦中風的獨立危險因子，中風的機會增加 1.8-6 倍[1]。既然糖尿病是缺些性腦中風的危險因子，嚴格控制血糖降低糖化血色素(HbA1c)應該可以降低缺血性腦中風的發生率。但令人驚訝的是嚴格控制血糖在第 1 型糖尿病可減少小血管併發症與心血管疾病;但在第 2 型糖尿病嚴格血糖控制只可減少小血管併發症，但是否能減少心血管疾病包括缺血性腦中風尚不確定[2]。其原因很複雜，似乎除了糖化血色素外是否血糖變異或低血糖所帶來的影響也不容忽視[3-5]。

糖化血色素雖可監測過去 2-3 個月內血糖控制情況，也是評估治療是否達標的好方法，但是卻不能反應糖尿病患者平時血糖高低的變異度,也不能預測極度高血糖或低血糖所造成的風險。瞬間高血糖所造成的氧化壓力與伴隨而來的發炎因子是造成血管內膜損傷與硬化的危險因素。在細胞與動物的基礎實驗發現瞬間的血糖變異會比持續性高血糖對血管內皮細胞所帶來的氧化壓力與傷害更大[6-8]。此外在大型性觀察性研究也發現空腹血糖變異越大對於第 2 型糖尿病病人的心血管發生率與死亡率也有顯著相關[9-11]。然而會造成血糖變異的因素很複雜，從日常生活、飲食、運動與否、有無規則服藥等都會造成病人血糖波動。而目前要用哪種方式來代表血糖變異仍無定論[3]。所以除了糖化血色素外,血糖變異是否也是造成缺血性腦中風的獨立危險因子及如何發展出一套更完整的血糖監測機制仍有待日後研究證實。

治療糖尿病除了糖化血色素要達標外亦要注意患者平時的血糖波動,除了藥物的選擇與醫囑的順從性，飲食控制、運動、減重等生活形態的改善有助於控制血糖及其恆定。此外高血壓、血脂異常的控制對糖尿病患者當然也是刻不容緩的。

1. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011;42:517-84.
2. Stancoven A, McGuire DK: Preventing macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus: Glucose control and beyond. Am J Cardiol 2007;99:5H-11H.
3. Klaus-Dieter Kohnert, Lutz Vogt, Eckhard Salzsieder. Advances in Understanding

Glucose Variability and the Role of Continuous Glucose Monitoring. European Endocrinology 2010;6:53-6.

4. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med 2010;363:1410-8.
5. Yakubovich N, Gerstein HC. Serious cardiovascular outcomes in diabetes: the role of hypoglycemia. Circulation 2011;123:342-8.
6. Ceriello A, Ihnat MA. 'Glycemic variability': a new therapeutic challenge in diabetes and the critical care setting. Diabetic Medicine 2010;27:862-7.
7. Bolli GB. Glucose variability and complications. Diabetes care 2006;29:1707-9.
8. Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability; does it matter? Endocr Rev 2010;31:171-82.
9. Muggeo M, Zoppini G, Bonora E, Brun E, Bonadonna RC, Moghetti P, Verlato G. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the verona diabetes Study. Diabetes Care 2000;23:45-50.
10. Lin CC, Li CI, Yang SY, et al. Variation of Fasting Plasma Glucose: A Predictor of Mortality in Patients with Type 2 Diabetes. The American Journal of Medicine 2012;125:416.e9-18
11. Lin CC, Li CI, Liu CS, et al. Annual fasting plasma glucose variation increases risk of cancer incidence and mortality in patients with type 2 diabetes: the Taichung Diabetes Study. Endocr Relat Cancer 2012;19:473-83.

10.6318/STROKE2014.21.1.6

人人走在「道」的路上

曾美君（國立中山大學退休教授）

據云去年在會訊發表《排擠掉的豈只是…》一文以來，筆者「人氣指數」開始動搖。就我的觀察，到目前為止，聚焦討論的情況或有改善，但並不顯著。我覺得把腦中風評鑑如何做才合理與 tPA 用於治療腦中風之利弊混為一談，說理上給我一種好像哪裡怪怪的感覺。這二件事情乍看之下當然有關係，不過仔細一想，如果證據顯示 tPA 治療國人的腦中風對病人並非利大於弊，豈不應該立即停止使用這項治療？如此一來，是否將 tPA 治療的相關指標列入腦中風評鑑還是問題嗎？

眾所周知，國內醫生很少人願意公開表達個人看法，遑論勇於批判（部分原因或許是過於忙碌）。我常好奇別人閱讀文獻是怎麼想的，因此我很喜歡閱讀醫學期刊上的評論文章（英文說法是 editorial 或 comment），進行隔（時）空的虛擬對話。前一期會訊裡，戴醫師提到《澳洲急診醫學雜誌 (EMA) 》強力質疑 tPA 用於治療腦中風的療效 (1)。在無可救藥的好奇心驅使下，我立即找出原文一讀。下面幾點閱讀心得，與大家交換意見。

首先，就實證醫學的精神而言，專家意見的「證據等級」如何，不需我贅言。我不熟悉 EMA 期刊（2014.1.22 查閱網站，主編是 Anthony F.T. Brown），也不清楚撰寫評論的 Daniel M. Fatovich 教授。討論他的論點之前，我想提醒讀者 2012 年《刺絡針(Lance)》期刊上，法國二位醫師 Didier Leys 與 Charlotte Cordonnier 聯合撰寫的評論(2)。他們認為神經科醫師與急診科醫師的角色可能面臨大轉變（更積極採用 tPA ），該文的結語這樣說：“In the meantime, the default situation for the first health-care professional who identifies the stroke patient should be to treat, and the role of stroke and emergency physicians is now not to identify patients who will be given rt-PA, but to identify the few who will not”。讀者如果認真閱讀該文，應該會注意到緊跟在作者聯絡資料後的訊息：二位作者揭露他們是 ECASS III 臨床研究的成員。無論如何，他們兩人的觀點也只是專家意見，如同 EMA 期刊的評論文章，是否具說服力見仁見智。

不容否認，臨床問題上，隔「科」如隔山之情況時有所聞。我聆聽過心臟科醫師的演講，發現心臟科醫師與神經科醫師對心房纖維顫動（atrial fibrillation）患者的治療看法不完全一樣。前不久遇見心臟血管外科醫師好意分享文章（3,4），低調表示「神經科醫師似乎缺乏 insight」，沒有料想到某個「小手術」對若干特定的中風病人預防復發，也許可發揮「小兵立大功」的作用（我不清楚這算不算是小手術，這裡直接採用聽聞到的說法）。因此，在我局外人看來，急診醫學科醫師對 tPA 用於治療腦中風的看法與許多神經科醫師“意見不合”，一點都不奇怪。我猜想（腦中風評鑑）政策制定者可能更想了解我們神經科醫師的共識吧。

接下來我們來討論 EMA 評論一文的內容。簡單講，我覺得作者的若干論點與寫作方式十分奇怪。該文作者認為 ECASS III 的設計與分析有瑕疵，理由之一是該實驗以 modified Rankin Scale (mRS) 分數 0-1 作為 tPA 是否有療效的主要指標（primary endpoint），沒有將 mRS score 2 納入是不妥當的。評論一文的作者表示 "This is not an appropriate end-point stratification"，並引用 Best Evidence Topics（www.bestbets.org）資料（該文參考文獻#5）質疑 tPA 真正療效：一旦改採 mRS 0-2（相對 mRS 3-6）作為評比療效的指標，tPA 並沒有比對照組好（OR 1.30，p= 0.11）。就這個論點而言，我以為 ECASS III protocol 以 mRS 0~1（定義為 favorable outcome）at day 90 為主要療效指標並沒有不妥當的地方，這個"高標準"是該研究團隊規劃臨床實驗的「自我期許」（詳見臨床實驗登錄網站：http://clinicaltrials.gov/show/NCT00153036），EMA 評論的作者用實驗之後的數據來論斷 ECASS III 療效指標設定不當，我懷疑是對相關方法學有所誤解。

其次，EMA 評論一文的寫作方式也很特別。EMA 評論作者引用資料「捨近求遠」，不直接引用 ECASS III 發表在 NEJM 的成果報告（5），反而去查詢 Best Evidence Topics 網站，我百思不得其解（我在該網站並沒有發現「額外的」ECASS III 資訊）。 ECASS III 成果報告的表 4 有詳細的相關數據：就 mRS 0-2 at day 90（次要）療效指標而言，tPA 沒有比對照組好的數據是 intention-to-treat population 的分析結果（亦即，前文提過的 OR 1.30，p= 0.11），如果是 per-protocol population 情況，OR 1.41，p=0.04。不過，就主要指標（mRS 0-1 at day 90）而言，tPA 的療效在二種分析方法上都達到統計上的顯著性。

面對國內腦中風專家有關腦中風評鑑以及 tPA 療效的討論，我不禁陷入沈思……腦中風評鑑如果規劃不當，不僅是浪費資源，甚至可能危害整個醫界的發展。其次，我國醫界常因為本土證據不夠而參考外國的數據是不爭的事實，tPA 絕不是例外。如果只是因為腦中風評鑑的困擾而對 tPA 的療效「另眼相看」，恐怕很難以理服人或具體展現出影響力，可能也不是神經內科醫師的集體期待。

回顧早年接受管理經濟與決策科學的訓練，跨界之後曾在醫學期刊上讀到英國經濟學家凱恩斯（John Maynard Keynes）的話而感到驚喜："When the facts change, I change my mind. What do you do, Sir?"（6）。實證醫學的真諦應該是什麼呢？解鈴或許還需繫鈴人！

參考文獻：

1. Fatovich DM. Believing is seeing: stroke thrombolysis remains unproven after the third International Stroke Trial (IST-3). *Emerg Med Australas*. 2012;24:477-9.
2. Leys D, Cordonnier C. rt-PA for ischaemic stroke: what will the next question be? *Lancet*. 2012;379:2320-1.

3. Leal S, Moreno R, de Sousa Almeida M, et al. Evidence-based percutaneous closure of the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8:37-42.
4. Landmesser U, Holmes DR Jr. Left atrial appendage closure: a percutaneous transcatheter approach for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33:698-704.
5. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-29.
6. Montori VM, Fernández-Balsells M. Glycemic control in type 2 diabetes: time for an evidence-based about-face? *Ann Intern Med*. 2009;150:803-8.