學會消息公佈

一、本學會第十三屆第一次會員大會暨 107 年度學術研討會，已於 107 年 11 月 10、11 日(星期六、日)在台北國際會議中心一樓圓滿閉幕。感謝超過 400 位同好參與，與會的貴賓包括美國學者伍壯國、日本學者富本秀和、澳洲講者 Henry Ma、Bernard Yan、新加坡講者 Thiruma V. Arumugam、美國學者 Jeffrey Saver、APSO 現任理事長 Man Mohan Mehndiratta 及新任理事長 Kay Sin Tan 以及兩位韓國講者 Keun-Sik Hong、Sun-Uck Kwon 等。學術部分，共有 28 篇壁報論文發表及 7 篇優秀論文得獎。台灣腦中風學會優秀論文獎基礎或轉譯醫學類特優：鍾芷萍醫師、臨床醫學類特優：紀乃方醫師、優等：崔源生醫師論、優等：陳志昊醫師；日新紀念論文獎得獎人：蔡欣熹醫師；腦血管疾病防治基金會高明見教授優秀論文獎第一名：李柏青醫師、第二名：林孟昕醫師。感謝會員踴躍的參與。

二、第十三屆第一次理監事會，選出新任理事長: 鄭建興。常務理事：巫錫霖、李俊泰、張谷州、連立明。理事：宋昇峰、李怡慧、林信光、林清煌、張健宏、張豐基、許立奇、陳柏霖、陳晉誼、陳啟仁、陳龍、傅維仁、趙雅琴、賴達昌、魏誠佑。常務監事：陳昌明。監事：任森利、林瑞泰、胡朝榮、馬辛一。秘書長聘請陳右緯醫師擔任。

10.6318/STROKE.201812_25(4).0001

台灣腦中風學會理事長卸任感言

葉守正理事長

歲月如梭，一轉眼，二年很快就過了，在二年台灣腦中風學會理事長任內，跟所有伙伴一起工作，似乎常常每天都很忙碌，時間過得很充實而不知年。

記得上任時，我提出了 HSBC 的口號:

Harmonious(**和諧、共利**): 希望學會是個大家庭，大家都是朋友，為了中風病人的照顧及治療，一起努力。

Share(**分享**) ：學會是一個平台，屬於大家的，借由这個平台，大家分享專業及經驗。

Be original (**莫忘初衷**)：本著加入腦中風領域時的初衷友熱忱，為患者謀取最佳照護，及所有會員的福利。

Creation (**創新**)

"苟日新、日日新"， 迎新血加入，帶進新的創意思維。

如果這二年中，能有一此作為，不失大家期望的話，我要謝謝許多人，更要謝天了。

首先要謝謝連立明主任、陳啟仁教授、李俊泰主任等人幫忙(如圖一)，我們在顱內取栓健保費用審議會上才能有大進展，這是台灣急性腦中風治療上的重大旅程碑，也是中風病人的一大福音。2018 年二月一日健保署公佈

了取栓健保新給付標準，我們也跟台灣神經學會與健保署長一起開新聞記者會，宣佈此一政府德政及訊息(圖二) 。

另外在健保宣佈顱內取栓新政策前, 當時急性顱內取栓前景未明 腦中風關懷協會經由中部病友及家屬共捐贈约 100 萬元給學會，贊助顱內取栓人才培育獎勵金(每人 1 次 18 萬/年)，及民眾衛教影片製作。在大家熱心協助下，學會獎勵了數位神經內、外、放射醫師参與顱內取栓的行列。期間秀傳醫院魏誠佑主任也舉辦 Intracranial thrombectomy -Hands on 教育訓練，是非常棒的專業教育訓練。

107、108 年年會分別在高雄展館及台北世貿中心舉行，分別由高雄長庚張谷州主任及台大鄭建興主任擔任大會主席，高雄主題 **“活力海港 腦中風治療新紀元”**；台北主軸”**大腦健康，遠離中風**” 互別苗頻，為為期兩天半的南、北年會會議，邀集國內、外專家學者及官員就全球及台灣重要腦中風議題進行專題演講與討論。

另在台大鄭建興主任主持下，這二年也就台灣腦中風 Stroke guideline 做了大的改版，期間也舉辦了各類的教育訓練講座。

這二年，學會也儘力擴大國際學術参予，包括 2017APSC、海外参訪及 2018WSC 年會, 並在加拿大 Montreal 舉辦了 Taiwan Night，共有醫師近四、五十人参加。(圖三)

另外在學會祕書處陳晉誼祕書長、邱映倫副祕書長等人的協助下，學會

編輯了”**中風一百問**”。這本書的最初構想,是希望透過Q&A的方式，由病人發問醫師回答，介以達成醫病之間的互動及溝通。是一本針對中風疑難解惑的秘籍。所以一開始就針對編輯群的組成，廣發英雄帖，請國內腦中風專家收集病人常問到的中風相關的問題，加以分門別類，再加以用來回答家屬。希望學會此書能成為民眾認識中風的維基百科,也是醫護人員不可或缺的中風參考小百科。

歲月如梭，過得真快，忙忙祿祿中，二年很快就過了，真的有什麼想做的事，就趕快去做吧，人生有夢築夢而成！ 但老友好酒還是不能少的。

最後就以節錄自 “超譯尼采” 的二句話，跟大家分享：

“樂於付出才能得到最純粹的喜悅”

“看似不起眼的行為，也會產生長久的影響”

(圖一)

（圖二）

（圖三）

10.6318/STROKE.201812_25(4).0002

承擔與期許

第十三屆理事長 鄭建興

很感謝大家的支持厚愛，弟建興能擔任台灣腦中風學會第十三屆理事長之職。台灣腦中風學會自 1995 年 3 月成立迄今已 23 年，在歷屆理事長、理監事們的戮力推動，會務與會員數持續成長，這幾年溶栓與取栓治療如火如荼的進行，經大家努力，治療的適應症擴大、健保給付也陸續被核准，病人得到更好的照護，腦中風的診療愈來愈被醫院、社會與政府重視。

雖然我們持續成長，但環視主要國家在腦中風臨床診療與研究上的快速進展，特別是周遭的日、韓、大陸等國，我們似乎進步的幅度還不夠大。今年 9 月至上海華山醫院參訪、12 月至北京參加抗血小板藥物治療國際專家共識會議，見識大陸在中風治療的進展確實很快，很多年輕醫師積極投入於腦中風領域治療與研究，乍看我們似乎差了一大截。但實不需要太氣餒，我們有自己的優點，包括平均醫師素質較佳、診療的可靠度較好、不同醫院治療指引遵從度較高、健保的給付較完整等。現在應該是好時機，儘快努力將過去幾年的蓄積能量表現出來，在未來兩年我期許學會能達成下列目標：

(1) 腦中風教育訓練：除了年會的節目規劃由節目委員會每年儘早開始，促進各地區的雙月會按時舉行。擬定將於 2019 年 6 月底與澳洲中風專家共台推出 Master Stroke Class 課程，讓學員，特別是年輕醫師、有完整深入的最新腦中風診療知識。

(2) 跨國交流：擬定將於 2020 年 6 月在澳洲的凱恩斯舉行台、韓、澳三國的中風研討會議。此外、也希望積極拓展與周邊國家更多的交流。

(3) 促進兩岸交流與合作：與中國卒中學會合作舉行海峽兩岸學術研討會，初步擬定在天壇會議時舉行。

(4) 積極參加國際會議：鼓勵會員參加美國中風會議（ISC、2019 年 2 月在檀香山、2020 年 2 月在洛杉磯）、歐洲中風會議（ESOC、2019 年 5 月在米蘭）、世界中風會議（WSC、2020 年 5 月在維也納）、亞太中風會議（APSC、2019 年 9 月在馬尼拉、2020 年 9 月在韓國）等，對於年輕醫師參與國際會議有論文發表，學會將予以相當補助。

(5) 整合多中心的研究：學會將積極協助整合多中心的研究，初步計畫包括動脈取栓登錄、不明原因腦梗塞中風的長時間心律監測等。

(6) 積極促進年輕醫師投入腦中風領域：將成立年輕醫師群組，由年輕醫師自發性的安排活動學習成長，初步與中國卒中學會青年部討論，有可能共同舉行研討會。

(7) 台灣腦中風雜誌：腦中風學會的會訊自 1994 年 5 月起即持續發行，然而為提升學會的學術與教育目的、更好的保存文章與引用，會訊轉型為雜誌是有需要的，鄰近的日、韓、大陸都已有自己本土與國際腦中風雜誌，台灣腦中風學會實應該調整與趕上。

上述的工作要在 2 年內達成並不容易，除了決心承擔與信心，更需要大家的協助，期許台灣腦中風學確實提升腦中風的臨床服務、知識提升、研究推展。

10.6318/STROKE.201812_25(4).0003

2018 基礎或轉譯醫學類論文獎特優-血中磷濃度與腦部小血管疾病

鍾芷萍
臺北榮民總醫院神經醫學中心神經內科主治醫師

背景

磷是人體內不可或缺的元素，人體內的磷來自於飲食，經由腸道吸收後，絕大數的磷會進入細胞中，一部分會儲存於骨頭中，<1%會在血液中，並可能反應人體中的磷含量，而腎臟是磷排泄出去的主要器官。

但是高磷可能會造成人體疾病。會將血磷濃度與心血管聯想在一起是起源於慢性腎衰竭的臨床觀察。慢性腎衰竭是一個獨立並顯著的心血管危險因子，而慢性腎衰竭伴隨的高血磷自然被懷疑是其造成心血管疾病的原因之一。後來經大型的流病研究證實，高血磷的確是慢性腎衰竭病患造成心血管疾病與死亡的獨立危險因子。

之後的研究發現，不只在腎臟病患者，即使是在腎功能正常的健康者，甚至在未達到高血磷的程度，擁有較高血磷濃度的人也同樣有較高風險的心血管疾病 (圖一) 。

圖一: 血磷與心血管疾病的關係

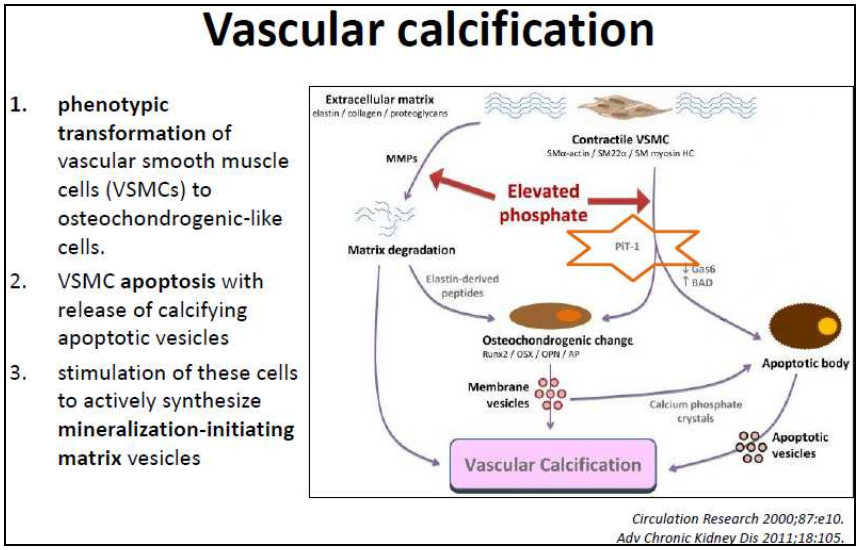
Study subjects	Study design	N	Groups compared	Outcome variable	RR; P
Free from CVD	Cross-sectional	1370	P>mg/dl P<3 mg/dl	ABPI	2.1; P<.01
Free from CVD	Prospective 16 years	3368	P>3.5 mg/dl P< 3.5 mg/dl	CV events	1.55; P .02
Major vascular surgery	Prospective 1 month	1798	P>3.8 mg/dl P<3.8 mg/dl	CV mortality	1.38; P<.01
Community-based cohort men	Retrospective 29 years	2176	P> 0.9 mmol/l P<0.8 mmol/l	CV mortality	1.1; P .01
Type II DM	Prospective 4–8 years	950	P>3.9 mg/dl P< 3.9 mg/dl	CV events/mortality	4.24; P<.01
NHANES III	Prospective	15,513		CV events	ND; P<.01
ARIL community study	Prospective 12.6 years	15,732	P>3.4 mg/dl P<3.4 mg/dl	CV events	1.14; P .0001
CARE study Hyperlipidemia and AMI	Prospective 20 months	4127	P>4 mg/dl P 2.5–3.4 mg/dl	CV events	1.42; P .003

Circulation 2005;112:2627.
Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:609.
Arch Intern Med 2007;167(9):879.
Am J Nephrol 2010;32:163.
Am J Med 2009;122:380.
Am J Kidney Dis 2009;53:399.

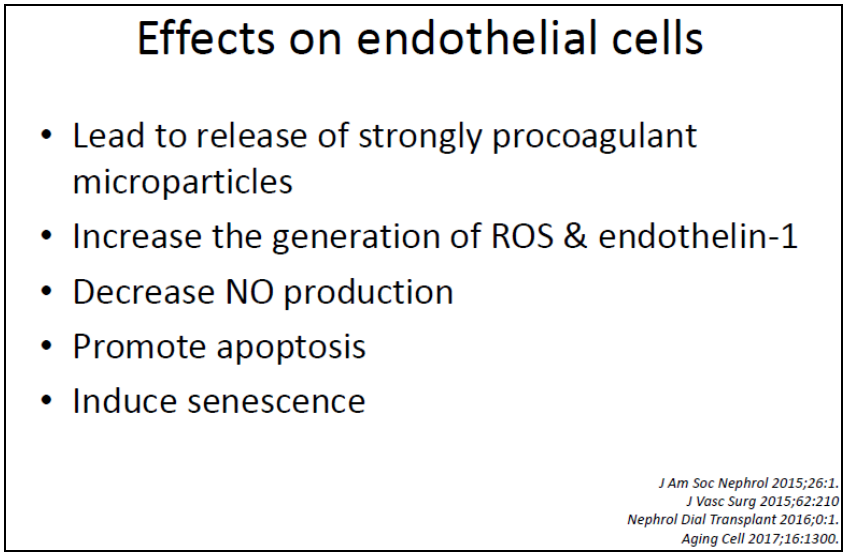
Even within normal range

許多基礎研究證實了高血磷對於血管的影響，包括了其對於血管平滑肌細胞(圖二)與內皮細胞(圖三)的傷害與質變。在2012年，許多有名的心臟血管期刊紛紛發表評論表示，血磷有可能是繼膽固醇後另一個心血管防治的新興標的，尤其是和動脈硬化與內皮細胞異常相關的心血管疾病。

圖二: 高磷對於血管平滑肌細胞的影響



圖三: 高磷對於血管內皮細胞的影響



雖然高磷與腦血管之間的關係還不清楚，但是慢性腎衰竭的臨床觀察也可以來一窺高血磷和腦部血管之間的相關性。首先是發現高血磷和腦出血有關而非腦梗塞。另外慢性腎衰竭的病患有較嚴重的腦部小血管疾病，包括腦白質病變與微出血。

問題

經由上述已知事實，我們的研究想問高血磷是否也是腦部小血管的危險因子之一。

臨床發現

我們利用高齡社區腦部MRI研究的資料，收入大於五十歲的無中風無失智並且無腎臟病變的健康成人，將他們依照血磷濃度分為四組。四組的基本

臨床情形皆無差異(圖四)。而多變項分析證實我們的假設，高血磷者有較顯著較嚴重的腦白質病變(圖五)。

圖四: 四組血磷濃度的基本臨床資料

	Total population = 186				
Phosphate (mg/dL)	1st quartile (≤ 3.300)	2nd quartile (3.301-3.600)	3rd quartile (3.601-3.925)	4th quartile (> 3.925)	*p*
Age, years	64.5 (8.2)	66.4 (9.8)	62.7 (8.2)	65.1 (8.2)	0.295
Sex, man, n	33 (57.9%)	17 (41.5%)	20 (47.6%)	23 (50.0%)	0.438
HTN, n	17 (29.8%)	21 (51.2%)	18 (42.9%)	14 (30.4%)	0.102
DM, n	7 (12.3%)	8 (19.5%)	7 (16.7%)	6 (13.0%)	0.750
Dyslipidemia, n	3 (5.3%)	4 (9.8%)	6 (14.3%)	4 (8.7%)	0.494
Smoking, n	19 (33.3%)	14 (34.1%)	15 (35.7%)	19 (41.3%)	0.694
Alcohol consumption, n	28 (49.1%)	15 (36.6%)	22 (52.3%)	28 (60.9%)	0.199
SBP, mmHg	127.3 (14.8)	129.4 (12.7)	133.3 (20.0)	130.0 (17.5)	0.469
DBP, mmHg	76.6 (10.2)	78.9 (10.5)	80.5 (14.4)	79.9 (13.9)	0.485
HgbA1C, %	6.2 (1.1)	5.9 (0.6)	6.2 (1.2)	6.0 (0.8)	0.666
TC, mg/dL	203.6 (39.4)	187.8 (32.1)	181.5 (28.4)	194.3 (35.8)	0.036
HDL, mg/dL	54.3 (13.1)	54.4 (13.7)	53.6 (14.2)	53.4 (11.5)	0.983
LDL, mg/dL	124.7 (37.0)	113.1 (29.7)	107.2 (29.8)	123.2 (37.0)	0.078
TG, mg/dL	126.0 (59.6)	102.4 (44.1)	111.6 (64.5)	102.3 (51.9)	0.090
BMI, kg/m^2	24.6 (3.0)	24.4 (3.8)	25.2 (3.7)	24.0 (3.3)	0.384
eGFR, mL/min/1.73m^2	89.3 (18.3)	93.9 (24.3)	96.7 (26.3)	94.2 (20.9)	0.501
Phosphate, mg/dL	3.0 (0.3)	3.5 (0.1)	3.8 (0.1)	4.2 (0.2)	-
Calcium, mg/dL	9.1 (0.5)	8.9 (0.3)	9.2 (0.4)	9.2 (0.5)	0.002
Albumin, g/dL	4.5 (0.2)	4.5 (0.2)	4.5 (0.2)	4.5 (0.2)	0.307
iPTH, ng/mL	38.8 (16.8)	41.6 (14.9)	35.5 (19.0)	40.7 (15.7)	0.138
VitD, ng/mL	26.1 (7.7)	23.8 (6.6)	24.6 (5.0)	23.5 (5.5)	0.356

Presented as means (SD), or numbers (percentages).

HTN indicates hypertension; DM, diabetes mellitus; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TC, total cholesterol; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; TG, triglyceride; BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; iPTH, intact parathyroid hormone; VitD, 25-hydroxyvitamin D.

圖五: 多變項分析高血磷與腦部小血管疾病的關係

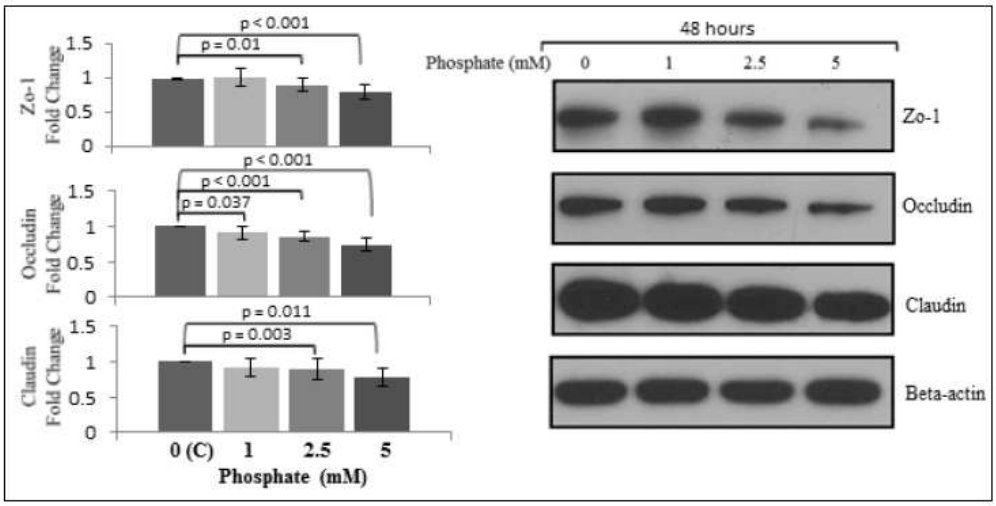
	Severe white matter hyperintensity		
	OR	95% CI	*p*
High circulatory phosphate (> 3.925 mg/dL)			
adjusted with age, sex	2.8	1.1-7.3	0.029
adjusted with age, sex, HTN, DM, smoking, alcohol consumption, BMI & total cholesterol	3.6	1.3-10.0	0.014
adjusted with age, sex, HTN, DM, smoking, alcohol consumption, BMI, total cholesterol & eGFR	3.6	1.3-10.2	0.014
adjusted with age, sex, HTN, DM, smoking, alcohol consumption, BMI, total cholesterol, eGFR & calcium	3.7	1.3-10.6	0.014

HTN indicates hypertension; DM, diabetes mellitus; BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

實驗室發現

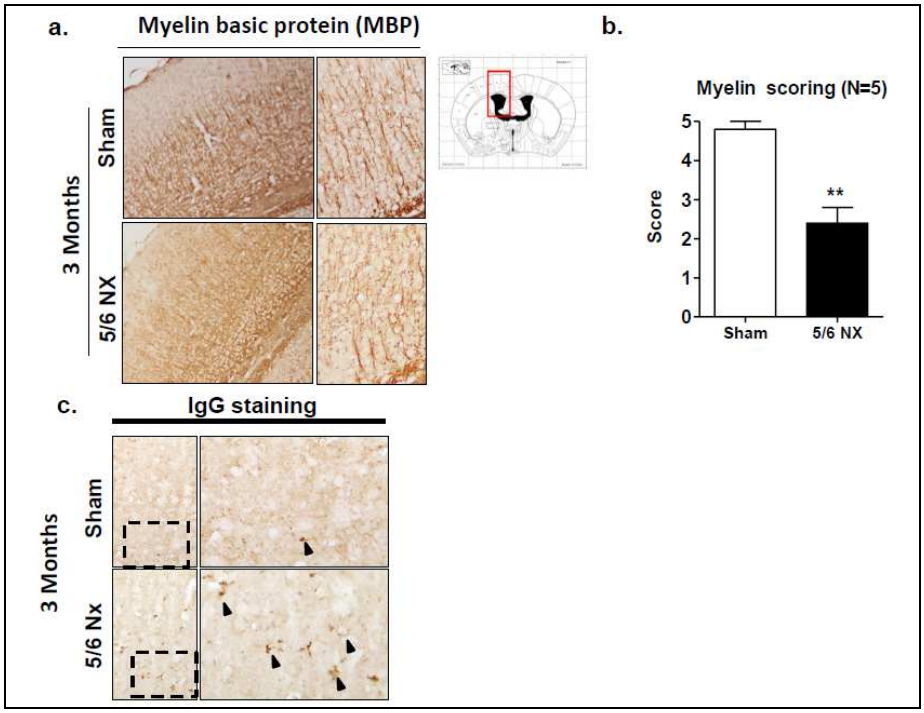
我們接著利用人類腦部小血管內皮細胞實驗發現，給予高磷後，腦血屏障相關的蛋白質表現有下降的情形(圖六)，因此推測高磷造成腦白質病變可能是經由破壞小血管腦血屏障的機轉。

圖六: 高磷造成tight junction proteins的表現量下降



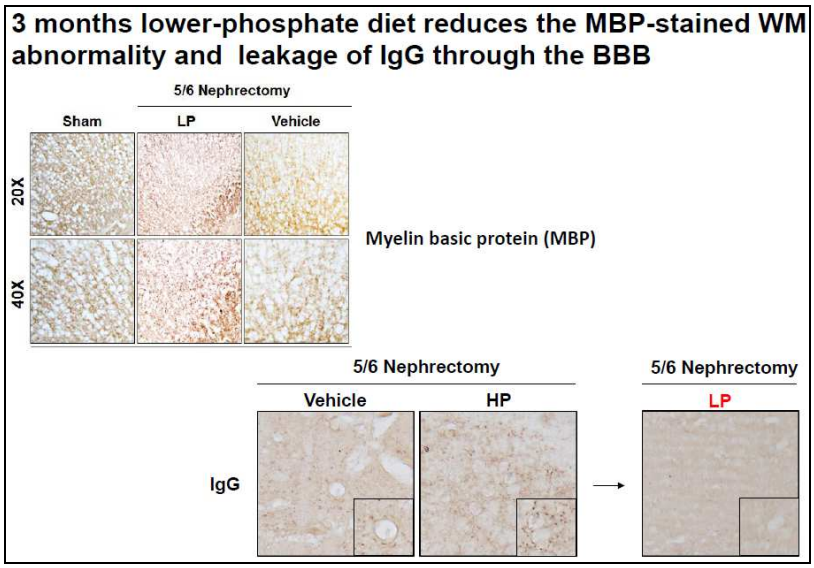
我們還利用6/5腎切除的小鼠當作是高磷動物模式。在手術三個月後犧牲觀察其腦部病變發現(圖七)，腦白質有(1)去髓鞘與排列異常情形以及(2)腦血屏障滲漏情形。

圖七: 高磷動物模式發現腦白質與腦血屏障異常



我們進一步利用飲食中磷的成分高低來確認磷在動物中腦白質與小血管異常的角色，結果發現6/5腎切除小鼠在手術後低磷飲食三個月後，上述的腦部病變有減輕的情形(圖八)。

圖八: 低磷飲食反轉高磷所造成的腦部病變



結論與展望

由目前研究結果，我們認為高磷是腦部小血管疾病(尤其是腦白質病變)新發現的危險因子。其機轉可能是經由破壞小血管腦血屏障，而低磷飲食有可能是其治療方針。

未來將針對腦部小血管的內皮細胞來釐清高磷在細胞中的訊息傳遞如何影響其功能，也還需要更大量的人體前瞻性觀察來確認高磷與腦部小血管疾病的因果關係。

參考文獻

Chung CP, Peng LN, Chou KH, et al. High Circulatory Phosphate Level Is Associated with Cerebral Small-Vessel Diseases. *Transl Stroke Res.* 2018 Jun 25 [Epub ahead of print].

10.6318/STROKE.201812_25(4).0004

2018 臨床醫學類論文獎特優-動態腦血流自動調控：缺血性腦中風的獨立預後因子

紀乃方
臺北榮民總醫院神經醫學中心神經內科主治醫師

腦血流自動調控 (cerebral autoregulation, CA) 是使腦血流 (cerebral blood flow, CBF) 維持恆定的生理機制。過去研究發現，若以大腿充氣壓脈帶誘發 CBF 及血壓 (BP) 的改變，可觀察到 CBF 比 BP 更快恢復到測試前的基準。這種觀察 CA 作用的方法叫做動態腦血流調控 (dynamic cerebral autoregulation, dCA)。而即便受檢者處於靜息狀態 (resting state)，CBF 及 BP 仍有自發性的波動，而我們仍能觀察到 dCA 的表現: CBF 的變動會領先於 BP。因此，測量 CBF 波型領先於 BP 波型的程度(兩個波型間的相位差: phase shift)，就可以當作 dCA 的量化指標。CBF 和 BP 間的相位差變小(CBF 調控的反應變慢)，代表 dCA 變差。記錄 CBF 和 BP 的動態變化，可以使用穿顱超音波監測器(Transcranial Doppler monitor, TCD monitor) 以及無創性手指血壓監測器，這是做傾斜床檢查時常用的兩種儀器，因此 dCA 可以做為臨床評估血流動力學的指標。過去研究證實 BP 過高或過低都是腦中風的不良預後因子 (血壓和神經功能恢復的關聯呈 U 型)，而且其機轉可能是 BP 超過 CA 的控制的範圍而造成 CBF 不穩定及腦組織二度傷害，但 CA 在缺血性腦中風還沒有真正被證明具有預後因子的價值。

我們分析了在臺北醫學大學-雙和醫院住院的 86 位缺血性腦中風病人病後第 3 到第 7 天間的 dCA 結果。病人按照發病後 3 個月的 modified Rankin Scale (mRS)定義為恢復好 (mRS≤1, n=65) 和恢復不好 (mRS≥2, n=21)。兩組病人的結果除了互相比較，也和 40 位年齡、性別配對的健康對照組互相比較。結果顯示，dCA 的指標：CBF 和 BP 間極低頻 (very low frequency, VLF: 0.02-0.07Hz)的平均相位差 (phase_VLF)，在恢復不好的病人顯著比恢復好的的病人低，而在恢復好的病人和健康對照組之間沒有顯著差異。Phase_VLF 小 (dCA 差)和 BP 昇高以及大範圍腦中風有關。但有部分 BP 正常或小範圍腦中風病人的 phase_VLF 也小。Phase_VLF 在 ROC curve 分析可以區分恢復好和恢復不好的病人(曲線下面積:0.722; P<0.001)。多變項迴歸分析顯示 phase_VLF 低於 61°和恢復不好有獨立的相關性 (odds ratio= 4.90; P=0.024)。因此，phase_VLF 是獨立的缺血性腦中風預後指標。過去研究發現慢性高血壓病人的有效 CA 作用 BP 範圍和正常人相比有昇高的現象，這或許可以解釋為何無法找到適用於所有病人的建議血壓控制數值 (不同病人的有效 CA 作用 BP 範圍不同)。因此在腦中風醫療，phase_VLF 可能是比 BP 更好的臨床血流動力學指標。未來 CA 的臨床研究方向應朝生理機轉以及介入方法努力，以使 CA 可以早日成為幫助腦血管疾病治療的有用工具。

參考文獻

Chi NF, Hu HH, Wang CY, et al. Dynamic Cerebral Autoregulation Is an Independent Functional Outcome Predictor of Mild Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2018;49:2605–11.

10.6318/STROKE.201812_25(4).0005

2018 臨床醫學類論文獎優等 - 腦出血位置與心律變異度之關係

陳志昊
國立臺灣大學附設醫院神經部主治醫師

首先，非常感謝腦中風學會這次的厚愛，讓本團隊的研究能再次得獎，但也是我第一次得到學會論文獎。為何說再次呢? 因為本研究的初步結果於 2016 年曾在 International Stroke Conference 發表，也因此有幸得到當年高明見教授優秀論文獎。但文章投稿過程有時總沒那麼順利，經過了將近一年多的掙扎與修改，才終於在今年有機會刊登出來。

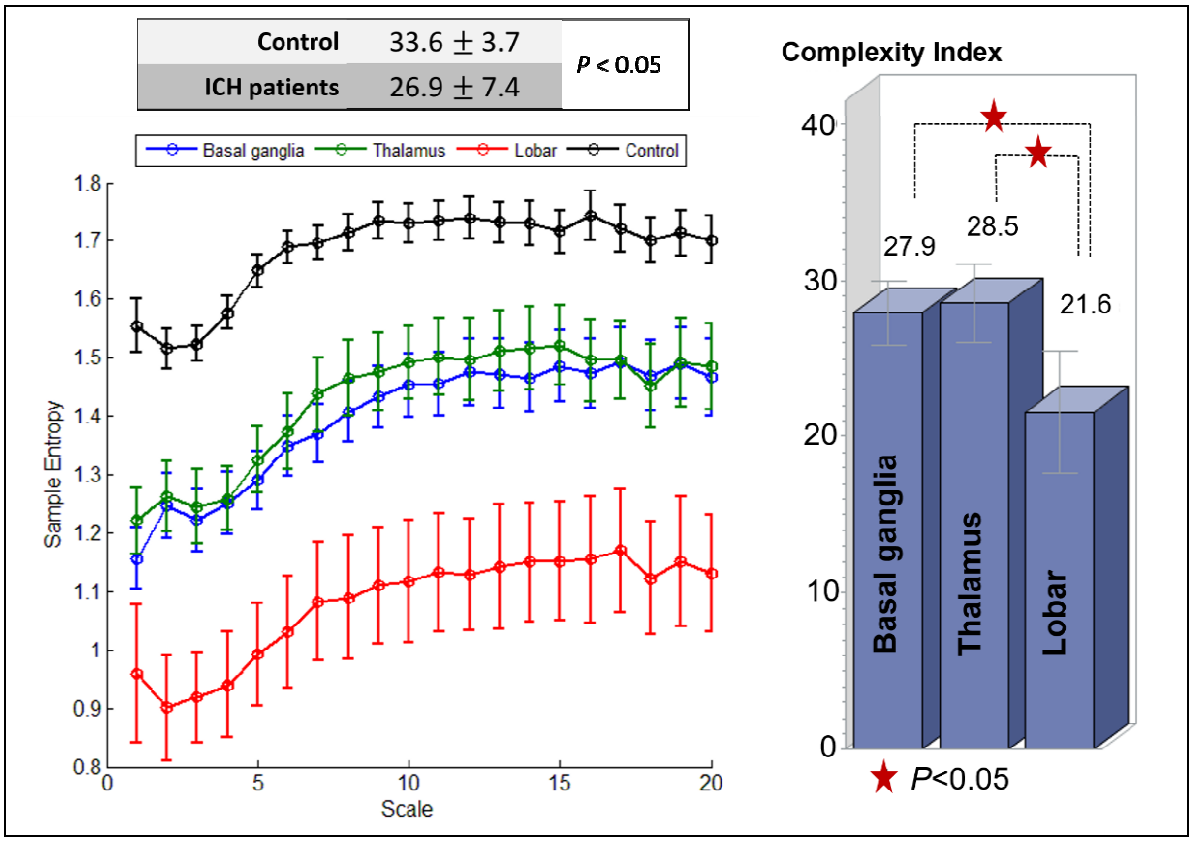
本研究主題是 “Impacts of Supratentorial Cerebral Hemorrhage Locations on the Complexity of Heart Rate Variability in Acute Stroke” [1]，是與台大醫院湯頌君醫師合作，針對急性腦中風病患分析心率變異度後的一系列研究。過往的兩篇研究發現[2,3]，急性中風時，病患的心律變異度可能會下降，而且利用較新的非線性方法之多尺度熵（Multiscale Entropy, MSE）分析，可發現急性中風個案相較於正常對照組，其心律變異度顯著下降(代表訊號複雜度低)，而且可用來預測中風後的不良預後；此外在缺血性中風病患裡，較低的心律變異度也是預測中風惡化（Stroke-in-evolution）的獨立因子。

那本次研究為何會針對腦出血呢? 主要是因為腦出血的「位置」較能夠明確用簡單的神經影像去區分、並算出體積，而能夠拿來與量化的心律變異度做相關性分析。過往相關的腦–心研究多半著重在缺血性中風上，並認為自律神經在腦部的控制中樞可能位於雙側的腦島（insula）、前扣帶迴（anterior cingulate）及下視丘，但較少研究去探討出血性腦中風（ICH）與心臟自律神經的關連性。本研究我們共收納了 93 位天幕上腦出血之病患，40 位為基底核出血、35 位視丘出血、18 位皮質出血，另有 50 位無腦中風之控制組。整體來說，腦出血病患之 MSE 數值明顯較低（26.9 vs 33.6; 圖一），而出血之三組病患中，相較於基底核（27.9）及視丘（28.5）組，皮質出血組的數值最低（21.6）。此外，在經過年紀性別校正下，Complexity Index 也與 NIHSS 分數、ICH score 及 ICH volume 皆呈現顯著負相關（相關系數分別為-0.26, -0.40, -0.31），且在皮質出血組其負相關性更高。最後，較低的 MSE、相較於傳統的線性分析方法，可以獨立預測腦出血的不良預後。

由本研究可知，皮質出血者可能是因為影響到上述推測的自律神經控制中樞，加上皮質組通常出血量較大，因此使得心律變異度變低得更明顯。但本研究因為個案數不多，所以沒有將皮質組再區分為是否有影響到腦島、或者左右側。另外就是本文章在投稿過程中，真正體會到了何謂「向 reviewer 學習」。我們以往兩篇研究投稿時，reviewers 多半著重在臨床部

分的優缺點，但這次投稿的其中一位 reviewer 卻很可能是這塊領域(MSE)的一位大師，因此他完全著重在詢問我們的數據是如何分析、如何處理雜訊、用了多長段的心電圖、以及是否有用特殊的校正等等，而且還附上了好多篇 references 請我們參考。我還記得當我投了好多家雜誌，總算給我 revision 的機會，但打開信第看到長長一大段的 questions 時，簡直不知如何是好。畢竟我們的心電圖數據分析，是有賴台大電機系的老師及博士生幫忙處理的，因此專家問題還是得找專家解決，在與電機系的團隊討論後，還真的能從 reviewer 建議的文獻裡面找到一些方法來確認我們的數據是否正確。所幸回覆一次之後，reviewer 就很仁慈地認可了我們的研究，這篇文章也才在延宕多時之後、有機會刊登出來。

圖一



參考文獻

1. Chen CH, Tang SC, Lee DY, et al., Impact of Supratentorial Cerebral Hemorrhage on the Complexity of Heart Rate Variability in Acute Stroke. *Sci Rep.* 2018;8(1):11473.
2. Tang SC, Jen HI, Lin YH, et al., Complexity of heart rate variability predicts outcome in intensive care unit admitted patients with acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(1):95-100
3. Chen CH, Huang PW, Tang SC, et al., Complexity of Heart Rate Variability Can Predict Stroke-In-Evolution in Acute Ischemic Stroke Patients. *Sci Rep.* 2015;5:17552

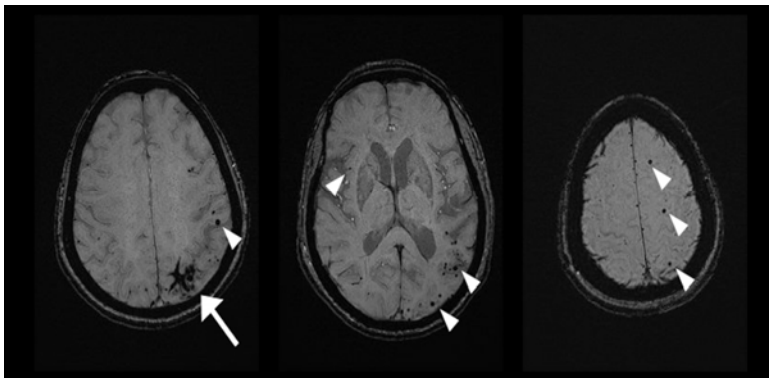
10.6318/STROKE.201812_25(4).0006

2018 台灣腦中風學會日新論文獎 -自發性腦出血患者之進階影像研究

蔡欣熹
台大醫院北護分院神經科主治醫師

腦部小血管疾病 (cerebral small vessel disease) 是自發性腦出血之主要病因，最常見的種類包括影響腦部深處小血管之高血壓性腦血管病變 (hypertensive angiopathy, HA)，和影響腦膜與腦表面小血管之大腦類澱粉血管病變 (cerebral amyloid angiopathy, CAA)。傳統上，我們會依據腦出血的位置來幫助區分此兩種常見之小血管病變，比方說，靠近腦葉的出血傾向是 CAA，而腦中深處如基底核或視丘的出血則是偏向 HA 造成。

近年來，由於磁振造影技術之進步，臨床上可使用血液敏感之 sequence，如 Susceptibility-weighted imaging (SWI) 或是 T2* gradient echo (GRE) 來偵測腦中之微小出血或是其他的出血性病灶，其中最著名的就是腦部微



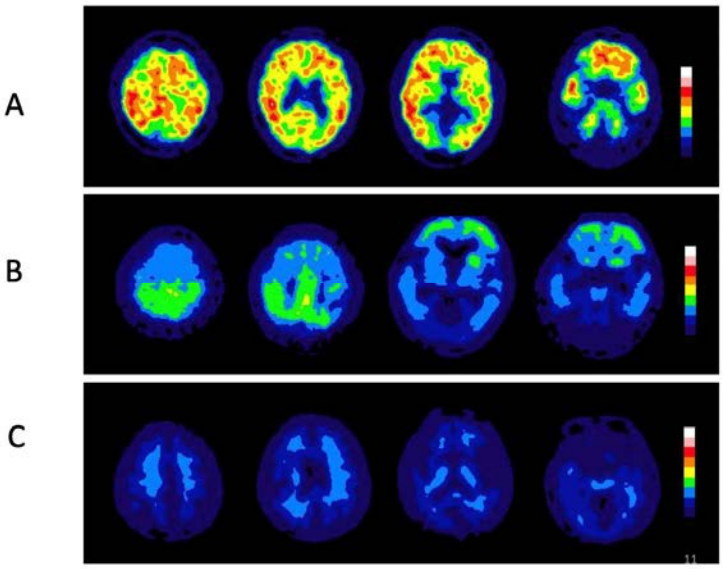
圖一: CAA 之磁振造影表現，可見大葉型腦出血(箭頭)與侷限在皮質與腦葉之微出血(三角形)。

出血 (cerebral microbleed, CMB) 以及皮質表面血鐵質沉積(cortical superficial siderosis, cSS)。

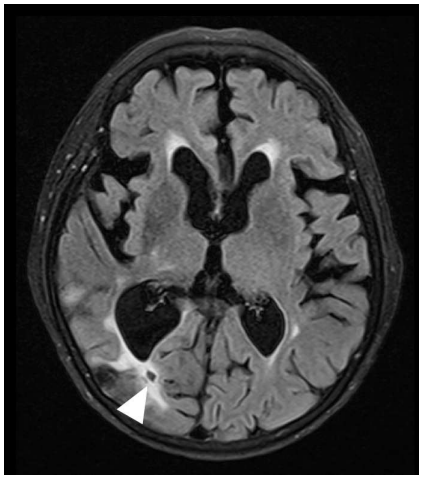
在 CAA 病人身上，CMB 分佈會侷限在皮質與腦葉處，並且常合併單一或多發之 cSS; 相對於 HA 的病人，CMB 則通常侷限在腦部深處，且不會看到 cSS 之病灶（圖一）。

然而，小血管疾病不單只會造成腦出血，它還有另一個著名的臨床表現為裂隙型梗塞(lacunar infarct) [1]。裂隙型梗塞常被認為是高血壓性血管病變的一種病徵，會在磁振造影上看到被腦脊髓液充滿的小空腔 (約 3-15 毫米)，並且多分佈在腦部深處。然而，早年之病理報告也發現這些裂隙型梗塞也會出現在更表面的位置，如腦部之白質或是半卵圓中心 (centrum semiovale)，而這些裂隙型梗塞之成因其實並不清楚。因此，我們收集了臺大醫院共 110 位自發性腦出血患者，其中 24 位為 CAA，86 位為 HA，並分析其腦部影像學之表現。根據我們的研究結果，分佈在腦白質中的裂隙型梗塞 (lobar lacune)，更常在 CAA 當中看到 (29.2 versus 11.6%; P=0.036)。在多變項回歸分析的模式之下，lobar lacune 也與腦部皮質 CMB 的出現獨立相關 (p=0.011) [2]。我們知道，皮質 CMB 是 CAA 的一重要特徵，此一結果暗示了 lobar lacune 與 CAA 之相關性。

除了磁振造影之外，類澱粉正子攝影是另一重要之分子影像學工具，它不僅僅能在人體偵測大腦實質之類澱粉沈積，也可以偵測血管之類澱粉沈積(圖二) [3,4]。因此，除了應用在阿茲海默氏症之診斷之外，也可以應用在 CAA 之診斷與研究之上。在我們此篇研究當中，其中 36 位患者除了磁振造影之外，也接受了類澱粉正子攝影之檢查 (PiB PET)，在這群病患當中的分析顯示，腦部 PiB 的顯影含量顯著地與 lobar lacune 的數目相關 (ρ=0.40; P=0.02)，更進一步確立了 lobar lacune 與 CAA 之關聯性(圖三)。



圖二: 類澱粉正子造影於(A) 阿茲海默氏症，(B) 類澱粉血管病變，(C)正常受試者。



圖三: CAA 患者之裂隙型梗塞，位於腦部後方之大腦白質處(三角形)。

我們的研究是目前少數發表探討 CAA 與 lobar lacune 之相關性的文章 [2,5]，這樣的結果也將 CAA 除了出血性病灶的表現之外，擴展到缺血性的表現。其實除了 lacune，腦部白質病變 (white matter hyperintensity) 也

有人認為是一種慢性缺血狀態而導致之影像學變化，而這些缺血性病灶與認知功能障礙或甚至是步態障礙都很有關係。了解這些病灶背後之疾病生理機轉，對於未來如何治療這一群病人，可以說是相當有貢獻。

參考文獻

1. Tsai HH, Kim JS, Jouvent E, et al. Updates on Prevention of Hemorrhagic and Lacunar Strokes. *J Stroke.* 2018; 20: 167-79.
2. Tsai HH, Pasi M, Tsai LK, et al. Distribution of Lacunar Infarcts in Asians With Intracerebral Hemorrhage: A Magnetic Resonance Imaging and Amyloid Positron Emission Tomography Study. *Stroke.* 2018;49:1515-7.
3. Charidimou A, Farid K, Tsai HH, et al. Amyloid-PET burden and regional distribution in cerebral amyloid angiopathy: a systematic review and meta-analysis of biomarker performance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;89:410-7.
4. Tsai HH, Tsai LK, Chen YF, et al. Correlation of Cerebral Microbleed Distribution to Amyloid Burden in Patients with Primary Intracerebral Hemorrhage. *Sci Rep.* 2017;7:44715.
5. Pasi M, Boulouis G, Fotiadis P, et al. Distribution of lacunes in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive small vessel disease. *Neurology.* 2017;88:2162-8.

10.6318/STROKE.201812_25(4).0007

此處有龍

湯頌君
國立臺灣大學附設醫院神經部主治醫師

趁著年會結束的一週的殘餘熱忱，我將所看到及聽到 Jeffrey Saver 的演講摘要內容及心得記錄下來，給由於臨時議程變動，或者其他原因無法前來聆聽的腦中風領域同事，一點會後分享，不足之處或有偏差請見諒或予以指正。

Here There Be Dragons 是 Saver 這次的 Keynote 標題，不知道有多少人一看就知道這個意思，但我必須藉著 google 大神，才在 Wiki 上面提到 Here be dragons (**此處有龍)** 是歐洲人在中世紀時用來表述地圖上未被探索或被認為很危險的地域的術語。通常他們會在地圖上的那塊區域上畫上龍、大海蛇或其他神話中的怪獸。

實證醫學是我經歷醫學生、住院醫師到現在半資深主治醫師一直被強調以及對別人強調的最重要參考資料及治療準則。每隔一段時間更新的治療指引，尤其是列在 class of recommendation I 的項目更是大家最重視的、非得遵守的天旨御令。但其實我們心知肚明，很多時候是沒有 guideline 可循 (Saver said high quality, randomized trial evidence is only available for 10-25% of management choices in clinical medicine)，又或者 guideline 就是沒有涵蓋我們實際面對的臨床困境。這時候，病人將他的處置權交給

第一線引領醫療團隊的臨床醫師，我們面臨的其實就是地圖上空白未知的 here there be dragons。我們應該退縮，因為 guideline 沒有建議，還是直接面對挑戰呢?

Saver 的 MD 是 Harvard Medical School，神經科住院醫師是在 Boston 的 Brigham & Women's Hospital。或許是地域所及，他提到當年的所謂 guideline，是先聽 Louis R, Caplan 怎麼說 (會場一片笑聲，我想許多人家裡應該也都有一本 *Caplan's Stroke)*，然後再是美國心臟及中風學會所出的各種 guidelines。他覺得 guideline 不是天花板，用來限制我們的高度，而是地板，是我們臨床處置的基礎。因此，他今天想要跟我們分享的不是最新的 guideline，而是 guideline 以外關於診斷、預防、與急性處置的一些情境，他的經驗與建議。

他提到的第一點應該是與會者最有印象的吧—經濟艙症候群。我印象中的經濟艙症候群是 deep vein thrombosis (DVT) & paradoxical embolism。但 Saver 提到這其實跟坐的位子有關，靠窗的因為空間較小不好出入，久坐不動加上不方便上廁所 (所以減少喝水，憋尿…) 等因素，容易產生 DVT & embolism。但選擇走道的位置也有問題，因為脖子缺乏適當的支撐點 (無法倚在窗邊)，因此容易甩頭而造成 cervical artery dissection。最不好的位置當然就是既非靠窗又非靠走道的中間了。因此，慎選位置是重要的。針

對坐走道的乘客，一個好的頭套護枕應該是預防 dissection 發生的最佳良伴 (他最推薦的鴕鳥頭套可能會熱銷)。

第二個是急性中風的影像診斷應該做到多詳細? 他提到 2018 的 AHS/ASA 指引建議例行電腦斷層而非 MRI 在急性缺血性中風的病人，理由是 MRI 雖然較靈敏且提供較多的資訊，但是不符合 cost-effectiveness 的原則，而且目前並無實證可以證明例行 MRI 可以改善中風病人的預後。尤其大家現在念到的 2018 指引關於急性影像的部分幾乎僅提到 CT 的必要性，且強調 IV rtPA 前，如使用 MRI，或者六小時內中風個案進行 perfusion 檢查的可能延遲處置時間而列為不建議的等級(2013 的前一版其實許多急性中風的影像檢查都是 CT or MRI 並列位階)。他對於 2018 年這樣的建議，使用 non-contrast CT 就好，忽略 MRI 或 perfusion 可能帶來的診斷好處覺得不以為然，UCLA 就是一個多年來例行急性中風第一時間做 MRI 的醫學中心。他也提到由於過多的爭議，2018 年的 AHS/ASA 指引前幾個 sections 的內容，包括影像診斷的部分，已經被刪除並正在修改中(這部分可能之前只有少數人知道，實際點進 guideline correction，可以見到 2018 年五月的 *Stroke* 雜誌的聲明)。

接下來他提到 ESUS，這個近年來最熱門的診斷，幾個月前的 NAVIGATE ESUS trial 失敗，上個月的 RESPECT ESUS trial 解盲並未達到 Primary

endpoint(無論如何解讀可能的背後因素跟潛在治療族群)，都再次告訴我們，ESUS 的診斷標準只是提供一個結果(非 lacune，非可見之大血管，及非已知之其他原因)，而非確定的病因 (不是每個 ESUS 都是沒抓到的陣發性心房顫動)。 這兩個 Trials 的設計是簡化臨床處置跟讓 NOAC 藥物的使用最大化，但卻忽略了臨床的可能多樣性病因跟對應機制的可能藥物治療。ESUS 可以是未及嚴重程度的心瓣膜問題，心臟收縮功能，主動脈動脈硬化斑塊，patent foramen ovale (PFO)，癌症相關等等，而這些病因有些與血小板的活化有關，適用抗血小板藥物，有些則與凝血因子活化有關，適用 NOAC。這樣的理論是否正確，或許等之後兩個規模較小的 ESUS 研究:ATTICUS & ARCADIA trials，這兩個試驗使用較嚴格的心臟檢查異常來當作收案標準，也許更能看出 NOAC 在 ESUS 裡面特殊族群上的效益。他認為現今的中風神經科醫師，應該回到學習鑑別診斷的初衷，仔細地釐清造成中風的病因，除了 ESUS 之外，更應該建立 ESPS (embolic stroke with possible source)的觀念，包括 ESPS-C(cardiac)，ESPS-A(artery)等等，而他本人在 2016 年 NEJM 上面有一篇關於 cryptogenic stroke 的 review article，內容有提到建議的診斷流程，大家有空可以看看。

另外，偵測 paroxysmal AF 需要長時間的心電圖或相關的心律監測。Saver 介紹了從 1940 年代，重達 75 磅的心電圖背架機，到現今的各種儀器，包括可以記錄長達三年的植入性心電監測，今年通過美國 FDA 認證的 apple

watch，以及之後可能上市普及，將裝置隱含在貼身衣物的無限制時間心電圖監測等。應用智慧裝置在這領域的未來前景無限。我當時腦海中浮現的是前陣子在 YouTube 無意間點到 Jacob 在 2007 年介紹第一代 iphone 的發表場景，誰能想到十年後人人機不離身，智慧裝置輔助醫療診斷的未來著實令人期待。

進到預防中風的議題，第一個是血脂的治療，他覺得 statin 應該例行適用於各種大小血管或心因性疑似與動脈硬化機制相關引起中風的病人 (這類病人所佔的比例可能高達中風個案的 70%)，而不是僅僅如 AHA 建議的明確臨床心血管動脈硬化疾病。他之前有機會參與 FOURIER trial 的試驗後個案分析，PCSK9 inhibitors 的使用可以將 LDL 有效的降低在 30 mg/dl 以下，甚至有不少受試者的 LDL 是個位數。他自己都相當驚訝地發現這些個案不但減少了中風的再發生機率，也沒有增加出血或其他的可能併發症。他覺得降膽固醇增加出血的迷思，部分是來自 statin 本身的活化血小板等的多效性作用 (pleotropic effects)，而非 LDL 過低的數值。因此，他提議使用 PCSK9 inhibitors 的時機可以為使用 moderate to high intensity statin 仍因動脈硬化相關因素中風，嚴重後腦循環或前腦顱內血管狹窄以及 ascending/transverse 主動脈嚴重動脈硬化，及家族性高膽固醇。

第二個是抗血小板藥物的使用，他提了兩個未列進 guideline 的例子，一個是 aspirin/clopidogrel 對血小板的抑制都屬不可逆的，遇到開刀或其他高出血風險處置需要停藥七到十天不等，特定個案在停藥期間其實可以考慮使用短效型的抗血小板抑制藥物，如 dipyridamole (75mg 每天 3-4 顆)至開刀前兩天 (half life 10 hours)。另一個例子則是高出血風險的個案使用抗小血板藥物可以考慮使用 cilostazol 作為中風的預防，過去的 meta-analysis 顯示 cilostazol 相較 aspirin 可以有效預防中風再發生且有較低的出血風險。今年也來台灣參與腦中風年會的韓國 Kwon 教授主持的 PICASSO trial，針對已經有腦出血或是高出血風險 (MRI 有兩顆以上微小出血點) 的缺血性腦中風個案，追蹤接近兩年的結果顯示，使用 cilostazol，相較於 aspirin 雖然不到統計顯著，但有趨勢的可能減少未來出血及缺血性的中風發生率。

最後一個議題是關於急性中風的治療，他舉了幾個臨床上的實例，第一個是使用抗凝血劑在非 AF 中風病人的時機 (藝術?)，在動脈取栓的年代，我們開始有機會直接取出塞住腦部血管的血栓，可以從血栓的外觀跟組成分子簡略分成白的 (white clot) 跟紅的 (red clot)，白的主要組成為 platelet rich with some fibrin strands，紅的為 RBC rich with dense fibrin strands。他覺得如果是白的，可能的原因為 platelet activation，如大血管動脈硬化(主動脈，頸部動脈或顱內動脈等)，應該考慮抗血小板藥物來預防下次中

風。如果是紅的，可能的原因是 venous stasis, atrial fibrillation, and very slow arterial flow (像是 severe vertebrobasilar artery stenosis or occlusion)，可以考慮抗凝血劑。

第二個是頸動脈剝離使用血栓溶解治療，我們都知道頸動脈剝離不是 rt-PA 的禁忌症，但進一步分析頸動脈剝離造成中風的因素，可以分成下列幾種情形: 血管狹窄併灌流異常 (stenosis with hemodynamic stroke)，血管狹窄併顱內大血管近端血栓 (stenosis with proximal intracranial embolus) 。前述這兩種情形他覺得 rt-PA 是無效，且可能造成 dissection progression，應該直接考慮 IAT。至於血管狹窄併顱內大血管遠端血栓 (stenosis with distal intracranial embolus), 他覺得 rt-PA 可行，反而 IAT 對 distal artery occlusion 幫助不大。如果頸動脈已經全阻塞，這時如果是灌流異常導致中風 (hemodynamic stroke)，rt-PA 幫助不大，可考慮 IAT，如果頸動脈全阻塞併顱內大血管近端血栓 (proximal intracranial embolus)， rt-PA 可使用，IAT 也許有幫助 (但或許困難執行)，而頸動脈全阻塞併顱內大血管遠端血栓(distal intracranial embolus)，rt-PA 應該使用，IAT 則可能幫助不大。最後他提到急性中風院前救護系統的演進，從 1837 年美國第一個登記有案的馬車型救護車，到現今的安裝電腦斷層的救護車，可以直接在車上打 rt-PA，甚至最新的可以直接在救護車上面執行 IAT

的卡車 (像變形金剛)，足證到院前的診斷與治療已經是未來的趨勢以及爭取時間的最重要關鍵。

Saver 一個小時的演說，其實還有許多的細節無法一一節錄和精準的描述，尤其我平舖直述的文字，要栩栩如生的重現他對於臨床醫師應該運用各種方式盡可能的接近診斷及使用可能的治療工具在腦中風疾病上面的精神及勉勵，實在相當困難。只希望這樣的紀錄至少可以讓大家從單純的，照 guideline 而行的 routine，重新回到習醫當初，不斷思索我們的病人發生了什麼事情導致中風，如何能夠給予有效的治療，避免中風惡化及再發生。在 guideline 之上，而不在 guideline 之下。地圖上的 here there be dragons，也許是危險的未知，我們可以永遠不要涉入，但也可以是腦血管疾病的有趣迷人之未探索之地。

如同他的演講摘要的最後一小段: The goal of the lecture is not for the audience to gain knowledge, but to gain wisdom, in the management of brains, vessels, hearts, and patients. 最後他引用了一些文字，我覺得原文呈現應該是最好的方式。

When you come to a fork in the road, take it. --Yogi Berra.

Life is short. And the art is long. The occasion instant. Experience perilous. Decision difficult. --Hippocrates.

An expert is somebody who is more than 50 miles from home, has no responsibility for implementing the advice he gives and shows slides. --Edwin Meese III.

Start where you are. Use what you have. Do what you can. --Arthur Ashe.

以及 stroke neurologist 的心情寫照:

If everything seems under control, you’re not going fast enough. -- Mario Andretti.

That’s thirty minutes away, I’ll be there in ten. --Mr. Wolf (Pulp Fiction).

10.6318/STROKE.201812_25(4).0008

比較新型口服抗凝血藥物和阿斯匹靈與顱內出血風險之間的關聯性

黃雯怡
基隆長庚醫院神經內科主治醫師

顱內出血是抗凝血類用藥引發的出血風險中最令人畏懼的一種，原因在於它不僅嚴重時會導致死亡，更可能會造成患者失能而成為家庭的負擔，繼而抵銷了抗凝血劑預防血管栓塞的好處。在過去臨床醫師常常基於考量顱內出血的風險，將部分原本該使用抗凝血劑的病患（如：心房纖維顫動），改為使用阿斯匹靈做為替代用藥。隨著近年來新型口服抗凝血藥物的發展，大型的臨床試驗發現 Apixaban 和阿斯匹靈相比，不僅可以顯著降低心房纖維顫動病患中風發生的機率，也不會增加顱內出血的風險[1]。至此之後，阿斯匹靈在心房纖維顫動病患預防中風的重要性逐漸被新型口服抗凝血藥物所取代。

由於新型口服抗凝血藥物和傳統抗凝血劑相比，造成顱內出血的風險較低。因此，新型口服抗凝血藥物是否能用於傳統上使用阿斯匹靈來治療但理論上或許用抗凝劑更能有效預防腦中風的發生的一些疾病（如：來源不明的栓塞性中風、心房心肌病變、未被發現的心房纖維顫動等），也是一個值得探討的議題。此外，不同種類的新型口服抗凝血藥物之特性也有所不同。因此，我們透過統合分析的方法，結合各種臨床適應症之隨機對照臨床試驗之數據，來比較不同種類的新型口服抗凝血藥物和阿斯匹靈相比之

顱內出血風險。

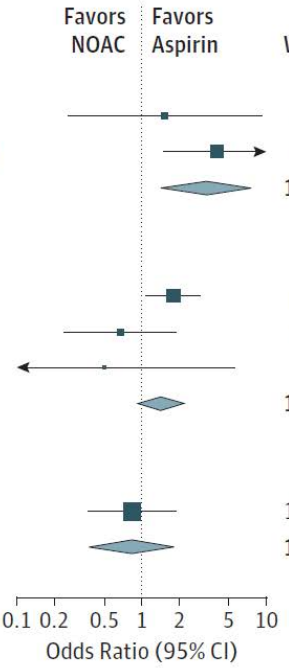
顱內出血（**Intracranial hemorrhage**）之風險

透過分析五個大型的比較新型口服抗凝血藥物和阿斯匹靈的隨機對照臨床試驗發現[1-5]，和阿斯匹靈相比，每天 15-20mg 的 rivaroxaban 會增加顱內出血的風險（Odds ratio=3.31），而每天 10mg (或每天兩次 5mg) 的 rivaroxaban 或每天兩次 5mg 的 apixaban 並不會增加顱內出血的風險（Odds ratio=1.43 和 0.84）（圖一）。

圖一: 新型口服抗凝血藥物和阿斯匹靈相比之顱內出血風險

Figure 1. Odds Ratios of Intracranial Hemorrhage With Use of Individual Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOACs) vs Aspirin, by Trial and Pooled

Study or Subgroup	NOAC Events, No.	NOAC Participants, No.	Aspirin Events, No.	Aspirin Participants, No.	Odds Ratio (95% CI)	Weight, %
Rivaroxaban, 15-20 mg once daily						
EINSTEIN CHOICE	3	1107	2	1131	1.53 (0.26-9.20)	28.4
NAVIGATE ESUS	20	3609	5	3604	4.01 (1.50-10.70)	71.6
Subtotal (95% CI)		**4716**		**4735**	**3.31 (1.42-7.72)**	**100.0**
Total events	23		7			
Rivaroxaban, 10 mg once daily or 5 mg twice daily						
COMPASS (CVD)	43	9117	24	9126	1.80 (1.09-2.96)	68.6
COMPASS (PAD)	6	2474	9	2504	0.67 (0.24-1.90)	25.6
EINSTEIN CHOICE	1	1127	2	1131	0.50 (0.05-5.54)	5.7
Subtotal (95% CI)		**12 718**		**12 761**	**1.43 (0.93-2.21)**	**100.0**
Total events	50		35			
Apixaban, 5 mg twice daily						
AVERROES	11	2808	13	2791	0.84 (0.38-1.88)	100.0
Subtotal (95% CI)		**2808**		**2791**	**0.84 (0.38-1.88)**	**100.0**
Total events	11		13			



致死性出血（**Fatal bleeding**）之風險

綜合研究數據分析發現，和阿斯匹靈相比，每天 15-20mg 的 rivaroxaban

會增加致死性出血的風險（Odds ratio=2.37），而每天 10mg (或每天兩次 5mg) 的 rivaroxaban 或每天兩次 5mg 的 apixaban 並不會增加顱內出血的風險（Odds ratio=1.47 和 0.66）。

大出血（Major bleeding）之風險

綜合研究數據分析發現，和阿斯匹靈相比，不論是每天 15-20mg 或每天 10mg (或每天兩次 5mg) 的 rivaroxaban 皆會增加大出血的風險（Odds ratio=2.64 和 1.56），而每天兩次 5mg 的 apixaban 並不會增加大出血的風險（Odds ratio=1.12）。

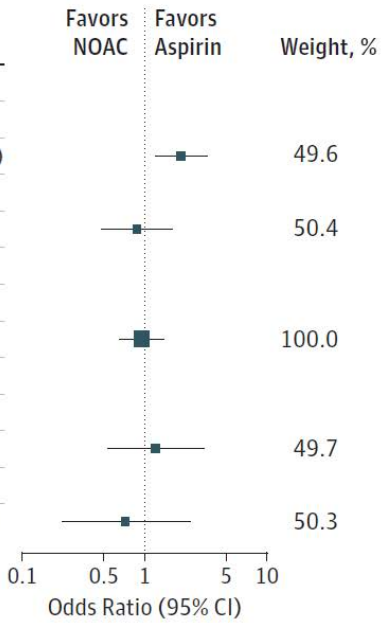
次群組分析

在納入研究時有已發生之腦中風的次群組中，和阿斯匹靈相比，每天 15mg 的 rivaroxaban 會增加顱內出血的風險（Odds ratio=4.01），而每天兩次 5mg 的 apixaban 並不會增加顱內出血的風險（Odds ratio=0.76）。在納入研究時有心房纖維顫動的次群組中，和阿斯匹靈相比，每天兩次 5mg 的 apixaban 並不會增加顱內出血的風險（Odds ratio=0.84）。在納入研究時有已發生之靜脈栓塞的次群組中，和阿斯匹靈相比，每天 20mg 或 10mg 的 rivaroxaban 並不會增加顱內出血的風險（Odds ratio=1.53 及 0.50）（圖二）。

圖二:次群組分析

Figure 2. Odds Ratios of Intracranial Hemorrhage With Use of Individual Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOACs) vs Aspirin, Stratified by Condition at Study Entry

Study or Subgroup	NOAC Events, No.	NOAC Participants, No.	Aspirin Events, No.	Aspirin Participants, No.	Odds Ratio (95% CI)	Weight, %
Stroke						
Rivaroxaban, 15-20 mg once daily						
NAVIGATE ESUS	20	3609	5	3604	4.01 (1.50-10.70)	49.6
Apixaban, 5 mg twice daily						
AVERROES	4	390	5	374	0.76 (0.20-2.87)	50.4
Atrial fibrillation						
Apixaban, 5 mg twice daily						
AVERROES	11	2808	13	2791	0.84 (0.38-1.88)	100.0
Venous thromboembolism						
Rivaroxaban, 20 mg once daily						
EINSTEIN CHOICE	3	1107	2	1131	1.53 (0.26-9.20)	49.7
Rivaroxaban, 10 mg once daily						
EINSTEIN CHOICE	1	1127	2	1131	0.50 (0.05-5.54)	50.3



其他分析（**Dabigatran** 及 **Edoxaban**）

由於 dabigatran 和 edoxaban 並沒有直接和阿斯匹靈進行比較的隨機對照臨床試驗，我們使用 dabigatran 或 edoxaban 和 warfarin 相比較的隨機對照臨床試驗，和 warfarin 和阿斯匹靈相比較的隨機對照臨床試驗，來間接的進行 dabigatran 或 edoxaban 和阿斯匹靈的比較。透過間接性的比較，結果發現和阿斯匹靈相比，每天使用 150mg 或 110mg 的 dabigatran 和每天使用 30-60mg edoxaban 可能不會增加顱內出血和致死性出血的風險，但大出血的風險可能會上升（表一）。

表一: 間接比較 **Dabigatran** 或 **Edoxaban** 和 **Aspirin** 之顱內出血風險

	Dabigatran vs ASA **Odds ratio (95% CI)**	**Edoxaban vs ASA** **Odds ratio (95% CI)**
Intracranial hemorrhage	0.72 (0.42-1.23)	0.75 (0.46-1.24)
Fatal bleeding	1.08 (0.13-9.22)	0.73 (0.41-1.31)
Major bleeding	1.64 (1.32-2.03)	1.24 (1.00-1.52)

結論

經由統合分析發現，和阿斯匹靈相比，每天 15-20mg 的 rivaroxaban 會增加顱內出血的風險；而每天 10mg 的 rivaroxaban、每天兩次 5mg 的 rivaroxaban 或 epixaban 並不會增加顱內出血的風險。透過間接比較的分析發現，和阿斯匹靈相比，每天使用 150mg 或 110mg 的 dabigatran 和每天使用 30-60mg edoxaban 可能不會增加顱內出血的風險。

參考文獻

1. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-817.
2. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med.* 2018;378:2191-2201
3. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1319-1330.
4. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or

without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017; pii: S0140-6736(17)32409-1.

5. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017;376:1211-1222.