缺血性中風血栓溶解治療之倫理與法律問題探討

回應意見之一

rt-PA 與否的兩難

陳榮基 (台灣腦中風學會名譽理事長、台大醫學院神經科兼任教授、台北醫學大學附設醫院神經科榮譽指導教授)

嘉義基督教醫院神經科翁俊德主任，於台灣腦中風學會第 16 卷第 2 期會訊(2009 年 6 月)，以「缺血性腦中風血栓溶解治療之倫理與法律問題探討」(1)爲題，作如下的探討：
血栓溶解劑 recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA)已普遍被用來治療急性缺血性中風病患。然而依照台灣中風學會的中風治療防治指引，目前使用 rt-PA 來治療中風需要家屬簽署同意書，表示醫師在執行此治療前需告知病患及家屬有關血栓溶解治療的好處、壞處、有無其他可代替的治療方法，等病患或家屬同意並簽署同意書後才注射此藥物。這是尊重病患自主權的表現，亦爲倫理上所必需（2,3）。然而目前社會上並非只有醫師知道可用血栓溶解劑來治療急性中風，要不要使用血栓溶解劑也非醫師決定了就算。根據中風治療指引有些病患並不適合此治療，但病患或家屬無視醫師的說明及警告，堅持使用血栓溶解劑。在這種情況下醫師應該拒絕還是遵照家屬要求，常令第一線醫師感到非常困擾。」他提出了四個病例，作了很詳細的討論。但也拋出了下列四個未解決的問題(1)：

1. 病人不符合衛生署及健保局規範之血栓溶解治療適應症時，我們是否需要主動告知家屬血栓溶解治療的選擇，或直接告訴病患及家屬不可進行血栓溶解治療？
2. 病患無視醫師警告，堅持施行血栓溶解治療時如何處理？
3. 當病患無法自己做決定，家屬代行的決定違反治療規範，是否可做爲治療的依據？
4. 腦梗塞發病後 3-4.5 小時內之病患，不符合現行 rt-PA 施打規範，但其他臨床條件皆符合且病患要求自費施打時，是否應配合治療？

本刊編輯壢新醫院陳右緯主任要我回應，只好硬著頭皮試試看，歡迎大家繼續討論。

當急性腦梗塞開始有 rt-PA 治療法後，雖然在急性發病後適時投與適量的 rt-PA，因爲迅速地溶解了血栓，確實有加速復原，並使復原品質較佳的結果，但是因爲血栓的迅速溶解，也增加了梗塞區內出血而導致病況惡化甚至死亡的病例（不給藥也可能出血）。因此很多國家的神經學會紛紛訂出使用 rt-PA 的臨床指引。台灣腦中風學會也訂出了該種指引(4)，希望在符合指引規範下的用藥，可以收到最好也最安全的治療效果，提供醫師及病人最好的抉擇依據。但是不論指引如何訂定，副作用及危險還是無法避免，因此醫師就面對了不論給或不給 rt-PA，都有可能因爲結果不好而被告的危險。這就是重症醫療的窘境。一旦發生醫療爭議，嚴格遵守學會的臨床指引的規範，可能是醫師最好的保障。

因此，如果病人或家屬的抉擇違反臨床指引的規範，醫師認爲危險性很高，不利於病人時，以「對病人的最大利益」爲優先考量的倫理原則 (5)，可能是最好的遵循規範。根據此原則，醫師應堅定的告訴病人或家屬，不該違反臨床指引或藥品規範的規定，從事不利於病人的處置。否則一旦發生不好的結果或副作用，在法庭上，對醫師是不利的。法界已逐漸對使用臨床指引作法庭論述的攻防，表示重視。

不過醫學進步神速，指引的修訂往往落後於新的發現，像 Hacke 等對急性中風後 3-4.5 小時，可以使用血栓溶解劑的最新建議(6)，就超出了原有 3 小時的規範。如果病人恰好落在此時間內，經與病人及/或家屬仔細討論後，如果病人及或家屬選擇自費（因此時健保不給付）施打，醫師也覺得值得一試，在獲得病人或家屬書面同意後，給予治療，倫理上可以接受，法律上可能也較有保障。

也許我們可請醫院的倫理委員會及腦中風學會的倫理委員會，就上述問題，作一個討論，並提供將來第一線醫師處理此相關問題時的建議，作爲以後的參考。

參考文獻：

1. 翁俊德. 缺血性腦中風血栓溶解治療之倫理與法律問題探討. *台灣腦中風學會會訊*. 2009;16(2):1.
2. Lateef F. Ethics in the emergency department. *Ethics Med.* 2008;24:87-96.
3. 蔡甫昌,方震中,楊尚如等. 急診醫療倫理議題探討. *台灣醫學*. 2008;12:221-9.
4. 胡漢華(編). 血栓溶解劑治療. 於*台灣腦中風防治指引2008*. 台北：台灣腦中風學會.2008:47-50。
5. Williams JR.爲無決定能力的病患作決定。*世界醫師會醫學倫理手冊*. 2005:48-52.(中華民國醫師公會全國聯合會出版).
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke . *N Eng J Med.* 2008;359:1317-1329.

回應意見之二

廖浩欽（壢新醫院急診醫學部部長）

1. 病人不符合衛生署及健保局規範之血栓溶解治療適應症時，我們是否需要主動告知家屬血栓溶解治療的選擇，或直接告訴病患及家屬不可進行血栓溶解治療？
   意見：當病人不符合血栓溶解劑治療，表示醫師已做評估，此項治療並不適用。對病人治療時應告知的是適當的治療及是否有替代治療方法，不適合的治療是不用提及，但病人或家屬有詢問時應告知不適用的理由。

2. 病患無視醫師警告，堅持施行血栓溶解治療時如何處理？
   意見：病人堅持要施打血栓溶解劑治療是其個人意願，但醫師所遵守的是適合給予血栓溶解劑的治療條件，若不符合即應告知理由，違反治療原則的治療是不應施行的。

3. 當病患無法自己做決定，家屬代行的決定違反治療規範，是否可做爲治療的依據？
   意見：病人不能自己決定，需由家屬代爲決定時，應注意其法律上的代理權及順位。家屬只是決定是否要接受給予血栓溶解劑，應無違反治療規範的情形。

4. 腦梗塞發病後 3-4.5 小時內之病患，不符合現行 rt-PA 施打規範，但其他臨床條件皆符合且病患要求自費施打時，是否應配合治療？
   意見：不符合衛生署及健保局給予血栓溶解劑規範即不應給予，除非有新的規範，否則其產生之醫療問題由決定治療的醫師承擔。

回應意見之三

劉奕忠（ 中壢天晟醫院神經內科主任）

醫學是一門科學也是一種藝術，每個病人有其不同的體質和特性，再加上每位醫師也有其不同的經驗和醫術，因此，給予醫師很大的空間去治療病人。但是，近幾年開始重視 evidence-based medicine (EBM)，治療病人要有所根據，有越強的 evidence，愈站得住腳。而個人經驗若沒有很強的 evidence，就很難搬上檯面。因此，當腦中風學會已訂定根據 EBM 的腦中風治療指引，醫師所能自由發揮的空間就不大了。若非根據已制定的指引來治療病人，發生醫療糾紛時，醫師就難辭其咎了。若已根據指引，雖然沒有成功，醫師也比較心安理得，不必擔心醫療糾紛的發生。因此，根據以上的論述，下面的問題就不是問題了，因爲台灣腦中風學會已制定 tPA 治療急性缺血性中風的指引，醫師只有據此治療病人，才能避免日後所衍生的醫療糾紛。

問題 1 的意見：
因爲民智已開，網路的資訊唾手可得，我們需要主動告知病患家屬血栓溶解治療的訊息，以及此病患無法使用血栓溶解劑治療的原因，讓家屬一方面瞭解醫師有最新的醫學知識，一方面也知道醫院有此藥物可以治療病患，只是並非每位病患都適用。

問題 2 的意見：
若無適應症或有禁忌症，醫師已詳細解釋，但病患或家屬不聽醫師的警告仍然堅持施行血栓溶解治療時，醫師當然可以予以拒絕，因爲最後執行治療的醫囑是由醫師發出，而不是在病人或家屬。

問題 3 的意見：
當病患無法自己做決定，而家屬代行的決定違反治療指引時，有兩種情況：第一種，若病患適用 tPA 治療而家屬因怕會造成出血而不願意接受，醫師可以請家屬簽切結書，而不給予 tPA 治療。第二種，若病患不適用 tPA 治療，而家屬堅持要使用時，醫師依然可以拒絕。
問題 4 的意見：

腦梗塞發病 3 至 4.5 小時內，不符合現行 3 小時的規範，但其他條件皆符合且病患要求自費施打 tPA 時，醫師不需要配合病患或家屬的要求去施打 tPA，因爲將來若發生醫療糾紛，病人或家屬的同意書並不能作爲在法庭上絕對有力的依據，而最有力的依據還是是否符合治療的指引。

網路醫療資訊愈發達，醫療糾紛也愈來愈多，醫師面對的挑戰也愈來愈大。基於保護病患和醫師，學會所制定的指引，對雙方未必不是一件好事。醫師雖然少了一些發揮的空間，但也可避免一些醫療糾紛的發生，而病患也不會因醫師任意使用 tPA 而造成不必要的併發症，其實，對雙方都是有利的。

回應意見之四

蔡松彥（彰化基督教醫院雲林分院院長）

有關翁埈德主任一文所提的問題，總歸而論，是依法或是依情理的爭議。在衛生署及健保局未公布適應症之前，我的確有執行不少違反治療指引的個案，其中也有治療效果不錯的案例。但自從適應症公告之後，我一切都依法辦理，主要原因是民眾的認知還不足以讓醫師有免於醫療糾紛的的風險。雖然救人是醫師的天職，但民眾並不一定有相對的當結果不符期待時的寬容心，而且醫療糾紛的發生很多時候是來自旁邊鼓譟的親友，有時他們根本不明瞭狀況。因此對於這些問題，我個人的態度是：一切依法執行。以上純屬個人的意見。

回應意見之五

林慧娟（奇美醫院神經內科主治醫師）

大部分紙上談兵的討論，都是以法律、實證醫學爲依據，即使談到倫理，也都有所謂「原則」可供參考。我是第一線的醫療人員，可以瞭解我的醫師同儕在面臨這種情境時，其實最大的壓力來自病人及家屬的認知、態度和期待。這些牽涉到教化程度和價值觀的問題，常是醫療糾紛的主要來源。醫師即使於法於理站得住腳，誰也不願意去面臨撕破臉、被指責、難堪的局面。更何況所謂的實證醫學的「證據」不是截然的全有或全無，臨床的變異更無法被所有的研究概括。當病人和家屬不知道或無法接受這麼多的「不確定性」存在時，做爲第一線的我們，只好先求立於不敗之地，尋求更明確、更具體的「指引」、「法規」來保護自己。但是，即使法規指引寫的清清楚楚，醫師在免於被告之餘，恐怕病人家屬對醫護人員的醫療努力也未必領情。

我要說的是，民眾就醫水準的提升其實也是很重要的一環，這就有賴平時長期持續的教育宣導來扎根了。否則，這存在的知識隔閡 (knowledge gap) 永遠會是糾紛的來源。

回應意見之六

吳俊穎 (台中榮總胃腸肝膽科主治醫師，陽明大學醫學系內科學副教授，東海大學法律系暨法律研究所副教授)

1. 病人不符合衛生署及健保局規範之血栓溶解治療適應症時，我們是否需要主動告知家屬血栓溶解治療的選擇，或直接告訴病患及家屬不可進行血栓溶解治療？

   意見：衛生署及健保局的施打規範係依據歐洲 ECASS 及 NINDS 之相關研究訂定，既然符合目前最佳證據，倘若病人不屬於衛生署及健保局規範之血栓溶解治療適應症時，醫師並無義務主動告知家屬不符合醫療常規之治療選擇。

2. 病患無視醫師警告，堅持施行血栓溶解治療時如何處理？

   意見：病患無視醫師警告，堅持施行血栓溶解治療時，醫師應該加以拒絕。醫療院所沒有義務提供不符合醫療常規之治療選擇，倘若醫療院所提供了不符合醫療常規之醫療行爲時，必須爲其所提供之不符合醫療常規之醫療行爲的相關後果負責。

3. 當病患無法自己做決定，家屬代行的決定違反治療規範，是否可做爲治療的依據？

   意見：當病患無法自己做決定，家屬代行的決定違反治療規範，醫師應該加以拒絕。首先、醫療院所沒有義務提供不符合醫療常規之治療選擇，倘若醫療院所提供了不符合醫療常規之醫療行爲時，必須爲其所提供之不符合醫療常規之醫療行爲的相關後果負責。其次、醫師在這種情況下，應該同時兼顧病患的最佳利益，而拒絕對病患不利之醫療行爲。

4. 腦梗塞發病後 3-4.5 小時內之病患，不符合現行 rt-PA 施打規範，但其他臨床條件皆符合且病患要求自費施打時，是否應配合治療？

   意見：醫療行爲是否正當與該醫療行爲是否屬於健保給付或者病患自費無涉。如果病患的要求不符合醫療常規，醫師應該加以拒絕；倘若病患的要求屬於 ECASS 3 已經證實有效的醫療行爲，則可以進一步與病患商量該醫療行爲的利弊，再行決定施予醫療行爲。

回應意見之七

林慧佳（國立中山大學企管系碩士，國立台灣大學法律系學士）

血栓溶解劑 rt-PA 的使用可以分爲以下三類：第一，經衛生署核准但健保未同意給付；第二，衛生署核准且健保同意給付；第三，未經衛生署核准適應症（off-label use）。在討論翁主任文章中的四個 rt-PA 案例前，我們先釐清何謂**「告知後同意」**（informed consent）。

「告知後同意」的定義(1)：醫療機構或醫師，於對病患執行侵入性治療或手術時，針對治療效果及可能的風險，應向病患本人以其能理解的語言充分說明，並取得病患本人同意後，始得爲之；否則不論醫師之治療行爲是否已盡注意義務，都要對病患的損害負法律上責任。

若屬緊急狀態無法向病患本人說明並得其同意的情況，應向家屬告知說明；但學者認爲，此時家屬的同意只是醫師治療時的“參考”，醫師仍應本其專業判斷（包含醫療常規或研究），推

測患者本人之意思，理性決定治療方針，不當然受病患家屬意思之拘束；只要醫師的專業判斷合於醫療常規或有醫學研究之基礎，則無違法等問題。

本於前述關於「告知後同意」之定義，將醫師面對病患時可能遭遇的各種情況，分三大類進行分析。

第一類情況：病患情況雖不符合健保給付規定，但亦不違反衛署核可藥物之適應症的情況。

醫師於向病人清楚說明此藥物的作用及可能發生之副作用、有無其他治療方案及其利弊、健保是否給付等事項後，病患同意自費施打 rt-PA，則無問題。病患已昏迷，則於告知其家屬後，由醫師參考家屬意見，選擇對病患最有利之治療方案。

第二類情況：病患情況符合健保給付規定。由於醫師本其專業判斷認爲應該給予 rt-PA，病患或家屬亦同意施打，故施打 rt-PA 應認爲沒有違反「告知後同意」之問題。

第三類情況：病患情況不符合健保給付規定，亦非屬衛署核可之適應症範圍〈如超過 3 小時〉，病患或家屬仍執意要求醫師位病患自費施打藥物。

- 有替代療法：替代療法效果更好，或副作用較小，故應優先選擇。由於此時 rt-PA 不是一個符合常規的治療選項，如果病患或其家屬沒有主動提及，則醫師不負主動說明義務；若病患或家屬問起，則醫師應本其專業，向病患或家屬表示此不符合醫療常規，堅持不爲病患施打，否則無法以病患或家屬之要求而阻卻違法，仍有過失醫療之風險。

- 無替代療法：表示雖然施打 rt-PA，可能爲病患帶來相當風險，但依目前醫療水準，已無其他替代治療方法可以救治病患，且有醫學研究支持此項作法（例如文中提到的中風後 3~4.5 小時），此時醫師可向病患充分說明自費施打藥品之風險後，經病患同意對其施打。或是病患已昏迷，家屬同意的情況下，若醫師本其專業意認爲可姑且一試，則此時雖然極可能仍造成病患死亡之結果，但因無替代療法，且有醫學研究支持，若能提出已充分告知家屬的証明，法律上應無理由成立醫療過失。

  不過，礙於現行醫師並不了解法院對於醫療糾紛之認定標準及態度，實務上法院亦缺乏案例供醫師參考，僅有賴法律學說進行分析，相當程度具備不確定性；因爲這樣的不確定性，導致醫師在選擇醫療方針時，態度偏向保守（防禦性醫療），也就是除非符合健保局或衛生署**明確規範**的情況下，才願意進行該種治療。個人淺見以爲就算有上述根據學說的推論，認爲在上述情況並不會成立醫療過失，但實際上應該不會有醫師敢如此積極嘗試。

承上，有關翁主任文中提出的四問題，推論結果應該是：

1. 病人不符合衛生署及健保局規範之血栓溶解治療適應症時，我們是否需要主動告知家屬血栓溶解治療的選擇，或直接告訴病患及家屬不可進行血栓溶解治療？

   同上述第三類情況，分別依現行醫療常規有無其他替代療法處理。

2. 病患無視醫師警告，堅持施行血栓溶解治療時如何處理？

   請參見第三類情況。

3. 當病患無法自己做決定，家屬代行的決定違反治療規範，是否可做爲治療的依據？

   承上所述，家屬的意見僅供醫師推測病患本人意思時之參考，醫師應本其專業進行判斷，不得一律以得家屬之同意作爲治療依據。此處所謂「違反治療規範」未說明清楚，分別依上述第一類及第三類的情況處理。

4. 腦梗塞發病後 3-4.5 小時內之病患，不符合現行 rt-PA 施打規範，但其他臨床條件皆符合且病患要求自費施打時，是否應配合治療？

   認爲此處符合上述第三類情況，分別依有無替代療法處理。

參考文獻：
1. 陳聰富，拒絕醫療與告知後同意，月旦民商法雜誌，2009; 23: 72-84.

回應意見之八

楊芳玲（德國 Bielefeld 大學法學博士，國立中山大學企管系副教授）

「倫理」與「法律」是不同但相關的問題。簡單一點地說，兩者都建立在人的是非觀上：當人的是非觀停留在個人、主觀的階段時，通常被認爲是「道德」；當是非觀成爲團體、客觀的行爲規範時，道德成爲「倫理」；當是非觀超越團體範圍成爲社會共識時，倫理即成爲「法律」(1)，所以法律被認爲是最低限度的道德。

對醫師而言，個人、主觀的道德認知是所謂醫德；醫界共認的道德標準形成客觀的團體規範，即醫療倫理，是自律規範。當倫理規範若不遵守將影響到他人（病患）權益時，國家（立法、司法）必須介入以維護公平正義，法律於是形成，是他律規範。

醫師（或醫院）對病患的醫療行爲多數基於醫療契約，也就是說醫師與病患間有因契約而形成的權利義務關係，是一種法律關係，醫師與病患的行爲都必須受相關法律規定的拘束，不可恣意妄爲。因此，探討翁主任提出來的問題—以 rt-PA 治療急性缺血性中風，也必須先從法律層面來看。

翁文首先提到「目前使用 rt-PA 來治療中風需要『家屬簽署同意書』，表示醫師在執行此治療前需告知病患及家屬…」並謂「這是尊重病患自主權的表現，亦爲倫理上所必需」。

「病患自主（決定）權」是 30 年前探討醫病關係時被提出來的一種道德認知，後來逐漸獲得醫界認同，惟其實踐必須建立在醫師的說明義務上，因此「醫師的說明義務」成爲「醫療倫理」(2)，後更成爲法律條文(3)。

「醫師說明義務」既是爲確保「“病患“自主（決定）權」，說明的對象或可以家屬代之，但除病患是無行爲能力人或限制行爲能力人外，決定（同意）權的主體，也就是醫療契約的當事人仍然是病患(4)。

由於醫療行爲具侵權性(5)，所以須尊重病患自主權；由於醫療行爲具專業性，所以醫師有說明義務。因此說明義務之內涵，即如病情、治療方針、處置、用藥等說明，必須基於專業。與專業不符之說明，即使得到病患同意，也不能使醫療行爲合法化(6)。另方面，醫師所應說明者既然是依專業判斷擬採用之治療方針、處置、用藥等，對於依專業判斷不予提出的醫療行爲，就沒有說明義務（此爲翁文中第一個問題）。

在用藥方面，將藥品使用於衛生署核准之「仿單」所標示之適應症，即是符合專業之基本要求。若該藥品雖合於仿單所標示之適應症但不符合健保局規範（例如病患 NIHSS = 4 或 5），則僅涉費用問題，除亦屬於應說明事項外，不影響專業要求。但對 NIHSS<4，即依台灣中風學會 2008 年訂的台灣腦中風防治「指引」不應施打 rt-PA 之病患，若就該個案依專業判斷仍認爲應予以施打時，亦應對病患加以說明。換個角度來看，醫師的說明必須基於專業，賦予醫師說明義務也在促使醫師提供醫療行爲時審慎查驗是否確符專業。

至於翁文中的四個案例都不符合「仿單」所標示之適應症（不論一或兩個條件不符），醫師也都未主動說明以徵求病患同意，原本並無 off-label use 的問題(7)。若醫師不以「施打 rt-PA」爲治療方式是出於專業判斷，則「病患的要求」也無法使「施打 rt-PA」具專業性因而使醫療行爲合法化，更遑論「病患“家屬“之要求」。

由此可見，應病患或家屬要求而爲非出於專業判斷的醫療行爲，基本上不但不僅是個人醫德問題，也非醫療倫理所容，更是法律所不許之行爲。若以爲不回應病患或家屬要求會引發醫療糾紛，而以 off-label use 再加上同意書來避免醫療糾紛，恐怕是病急亂投醫了。

訴訟權是憲法賦予人民的基本權利，訴訟權當然有可能被濫用，無緣無故被告的情況就像人會生病一樣無法完全避免，但是也像生病一樣總有些預防之道。醫療糾紛大多是民事糾紛(8)，無非是病患或家屬主觀上認爲受害而要求金錢賠償。即使醫療行爲確有疏失，若病患或家屬主觀上不認爲被害，法律也不強制被害人必須興訟。換句話說，醫病間的非法律關係是醫病間是否發生法律糾紛的關鍵。病患或家屬的知識水準、教養、價值觀等，固然都影響醫病間的互動，但醫師的態度、溝通方式、同理心等，通常更能發揮正面影響力，不容小覷！

註釋：

1. 但法律不全然與道德有關，例如靠左走或靠右走，乃爲維持秩序，又如依法行政的法，是爲了使執政者不濫用權利。
2. 醫師倫理規範第 8 條：「醫師對於診治之病人應提供相關醫療資訊，向病人或其家屬說明其病情、治療方針及預後情形。」
3. 醫師法第 12 條之 1：「醫師診治病人時，應向病人或其家屬告知其病情、治療方針、處置、用藥、預後情形及可能之不良反應。」
4. 醫療法第 63 條第 1，2 項：「醫療機構實施手術，應向病人或其法定代理人、配偶、親屬或關係人說明手術原因、手術成功率或可能發生之併發症及危險，並經“**其“**同意，簽具手術同意書及麻醉同意書，始得爲之。但情況緊急者，不在此限。前項同意書之簽具，病人爲未成年人或無法親自簽具者，得由其法定代理人、配偶、親屬或關係人簽具。」
5. 不論問診、觸診、檢驗、施藥、手術等，都侵及病患之生命、身體及隱私等人格權。
6. 換言之，病患簽署同意書在法律上的效力以醫師履行專業上的說明義務爲前提，同意書不是醫師避免法律糾紛或免除法律責任的護身符。
7. 例如對「發病後 3~4.5 小時」之病患施打 rt-PA，不但根據「仿單」係屬於 off-label use，也不符「指引」規範。雖然據研究，off-label use 無論國內外都是普遍現象，但 off-label use 不但健保不給付、涉及使用未經核准之新藥、觸及人體試驗的問題，若發生藥害亦無請求救濟餘地，對病患權益影響甚大，實不容輕忽。惟衛生署於 2002 年訂定藥品「仿單核准適應症外的使用」原則：(1) 需基於治療疾病的需要（正當理由），(2) 需符合醫學原理及臨床藥理（合理使用），(3) 應據實告知病人，(4) 不得違反藥品使用當時，已知的、具公信力的醫學文獻，(5) 用藥應盡量以單方爲主，如同時使用多種藥品，應特別注意其綜合使用的療效、藥品交互作用或不良反應等問題，似乎爲 off-label use 開了一扇門，其實是賦予 off-label use 行爲人相當重的舉證責任。
8. 不只在醫療糾紛，我國都有以刑逼民的現象，因爲民事訴訟需付費，刑事附帶民事即可不付訴訟費。興訟者最終的目的大都還是金錢賠償，不在把醫師送進監牢或移付懲戒。

粒線體疾病與腦中風

徐昌鴻（三軍總醫院神經科部中樞神經科科主任）

粒線體病變的致病機轉相當複雜，其臨床症狀的多變性，導致臨床醫師診斷不易。且近十年來，相關診斷技術的進步，讓我們對這種疾病有新的了解。

粒線體疾病常會有類中風發作的情形，經常是暫時性的，造成的原因是粒線體中的 DNA 突變。近年來由於分子生物學的進步，已有多個突變的位置被確定(1)。診斷的方法包括檢測血中和腦脊髓液中乳酸的濃度、腦部電腦斷層、核磁共振、肌肉切片和分子基因檢查。

粒線體擁有自己的 DNA，主要的功能在進行氧化磷酸化作用產生 ATP。其遺傳的模式包括自發性、母系遺傳或符合孟德爾遺傳定律。因爲腦部的能量需求極大，故粒線體有病變時，常出現肢體偏癱、意識障礙、癲癇發作等症狀。臨床表現和一般中風相似。

雖然粒線體疾患可以影響多種器官，但神經科醫師最關注的粒線體病變還是中風的發作。它通常是以腦病變、乳酸中毒、及類中風發作症候群表現（MELAS）。MELAS 是在 1984 年被 Pavlakis 等人首度描訴(2)。這種中風患者通常年齡較輕，甚至十歲前就已發病。患者發育通常比正常人緩慢，偏瘦矮小。有時中風前僅會有一些簡單的症狀，如偏頭痛等；爾後急性發作後才會陸續發展出多種症狀。當中風症狀出現，病人常併發頭痛、嘔吐、肌躍動型癲癇等。其它還有糖尿病、耳聾、失明等(3)。腦的功能不良會隨著重複的中風發作而增加。有些病人發作時可以合併急性精神症狀及行爲改變，伴有幻覺等(4)。實驗室檢查方面，血中和腦脊髓液中的乳酸（lactic acid）和丙酮酸（pyruvic acid）會升高。

MELAS 急性發作時，影像學上和一般中風不同。在腦部影像上可看到皮質和皮質下白質病變，病變範圍可以不按動脈供血區分布，常侵犯兩側半球後部即顳葉、頂葉、枕葉多發病灶，此時病人常有視野偏盲(hemianopia)及皮質性眼盲(cortical blindness)的表現。慢性期可見基底核鈣化，腦萎縮併腦室擴大、皮層萎縮及小腦萎縮。現今核磁共振掃瞄可以提供多組不同的掃瞄方式、顯示有代謝異常的情形，例如核磁共振質譜圖可以發現偏高的乳酸值(5)。故看到非典型腦中風影像時，務必想到粒線體病變之可能。

典型 MELAS 肌肉切片可以顯示出粗糙不齊的紅色纖維(ragged red fiber)。不過如果肌肉切片沒有發現異常也無法完全排除是粒線體疾病的可能。而在腦部的中風病灶會發現灰質出現神經細胞減少、空泡壞死性病變，白質區域會有去髓鞘病變(6)。

治療方面的原則和一般中風不同。主要是給予病人足夠的能量，避免病人進一步代謝的惡化。藥物上可使用輔助粒腺體功能的藥物，避免呼吸鏈累積不正常有害的代謝物，臨床上常用的是 CoQ10。有實驗顯示可以降低病人血液乳酸值，減少類中風的發作次數。各種抗氧化藥物的使用也可以考慮(7)。

當我們對粒線體疾病有更深的了解後，就能提高診斷的機會。這種粒線體疾病相關的中風，和一般腦中風不同，臨床相當複雜，常常併有糖尿病、心肌病變、肌肉無力、癲癇發作等，處理起來相當棘手。不管治療還是診斷，都需要從不同角度處理。在此提供本篇簡述和先進分享一些心得。

參考文獻

1. Kirino Y, Suzuki T. Human mitochondrial diseases associated with tRNA wobble modification deficiency. *RNA Biol.* 2005;2:41-4.
2. Pavlakis SG., et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol.* 1984;16:481-8.
3. Sproule, D.M. and P. Kaufmann, Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. Ann N Y Acad Sci, 2008. 1142: p. 133-58.
4. Amemiya S, et al. Psychosis and progressing dementia: presenting features of a mitochondriopathy. *Neurology.* 2000;55:600-1.
5. Saneto RP, Friedman SD, Shaw DW. Neuroimaging of mitochondrial disease. *Mitochondrion*. 2008;8:396-413.
6. Filosto M, et al. Neuropathology of mitochondrial diseases. *Biosci Rep.* 2007;27:23-30.
7. DiMauro S, Quinzii CM, Hirano M. Mutations in coenzyme Q10 biosynthetic genes. *J Clin Invest*. 2007;117:587-9.

睡眠呼吸障礙與腦中風

林俊杰 （三軍總醫院神經科部暨睡眠醫學中心主治醫師）

睡眠是自然界許多生物共通的現象，也是必須的生理恆定，人類在一生中需要三分之一的時間用在睡眠。如果這麼長的時間是處在不穩定及惡劣的狀態下，對於人類在白晝的健康狀態是極大的影響。舉例來說，睡眠呼吸障礙（sleep-disordered breathing）就與心血管疾病的關連性極大。

睡眠呼吸障礙種類中最常見的就是阻塞型睡眠呼吸中止症（obstructive sleep apnea syndrome; 以下簡稱 OSAS），其盛行率在中年男性約 4%、女性約 2%，主要症狀爲打呼及過度嗜睡。罹患 OSAS 的危險因子包括男性、肥胖、年齡、上呼吸道解剖異常、家族史、長期大量飲酒和（或）服用鎮靜催眠藥物、長期重度吸煙及其他相關疾病，包括甲狀腺功能低下、肢端肥大症、腦下垂體功能減退、澱粉樣變性、聲帶麻痺、小兒麻痺後遺症或其他神經肌肉疾患（如帕金森病）、長期胃食道逆流等。OSAS 病患由於上呼吸道在睡眠時肌張力不足崩塌而續發生理上慢性斷續缺氧（chronic intermittent hypoxia）及睡眠間斷(sleep fragmentation)，由於每晚反覆發生，導致交感神經興奮，氧氣濃度不穩，造成氧化傷害，進而激發發炎及血管新生反應，這是 OSAS 可能引發血管硬化疾病的理論。

腦中風對個人、社會、國家的衝擊嚴重性在此不贅訴，是流行病學上的重要議題，如何有效的預防是需要多方面探討。在眾多中風危險因子中，我們可能忽略習慣性打呼的考量，因爲許多橫斷性（cross-section）或病例對照(case-control)流行病學研究發現習慣性打呼與中風的關聯強烈，而 OSAS 的病患中有高比例的嚴重習慣性打呼症狀。研究發現習慣性打呼和高血壓有關連性，而高血壓又是引起中風的危險因子之一。所以有統計發現，習慣性打呼的腦梗塞病患是不打呼正常人發生腦梗塞的 10.3 倍，但如果將許多與中風相關的危險因子調整後並經過八年的追蹤，發現習慣性打呼的中風相對危險性仍有 1.33。如果將中風病患做橫斷性的研究，也可發現中風病患中，合乎 OSAS 診斷標準的呼吸干擾指數（RDI）大於或等於 10 的病患比例高達 60-70%。這些研究顯示 OSAS 與中風的發生有相當程度的關聯，可能原因與前述機轉有關。OSAS 也會引起心肌梗塞、心律不整，這些心臟疾病也會間接增加中風的危險。故 OSAS 可能將來也被視爲腦中風的獨立危險因子之一。

因爲 OSAS 的危險因子中有一項爲神經肌肉張力異常，所以病患罹患中風後可能因爲咽喉神經支配能力下降，造成 OSAS 更嚴重。但有研究顯示，OSAS 的嚴重程度在中風前、中風急性期、及中風穩定期並無顯著的變化。總體來說，OSAS 仍會繼續發生在中風病患身上，且有研究發現有嚴重 OSAS 的中風病患比無 OSAS 的中風病患在出院時神經機能較差，且復健中心留置的時間也較長。

腦中風是一種高盛行率、但可經由調整危險因子來預防的一種疾病，OSAS 與心血管疾患相關性的研究文獻也陸陸續續增加，所以臨床醫師對於 OSAS 的認知需要再加強，以提高 OSAS 診斷率，並告知病患罹患此病的風險，期待為病患的中風預防品質再提升。

參考文獻

1. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230-35.
2. Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet.* 1985;2:1325-26.
3. Neito F, Young T, Lind B, et al. Association of sleep disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community based study. *JAMA.* 2000;283:1829-36.
4. Hu F, Willet W, Manson J, et al. Snoring and the risk of cardiovascular disease in women. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:308-13.
5. Shahar E, Whitney C, Redline S, et al. Sleep disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:19-25.

淺談不劣性試驗 (Non-Inferiority Trials)

呂瑾立（奇美醫學中心醫學研究部統計諮詢專員）

許多新藥推出的著眼點，是爲了改進傳統療法不盡完善之處。舉例來說，心房顫動的患者容易罹患中風與栓塞性疾病，臨床上常以 warfarin 之類的維他命 K 拮抗劑來預防。但是這類藥物需要定期監測凝血功能，據以調整使用劑量，使用上有些不便。因此，不少藥廠努力研發不需定期監測、調整劑量的抗凝血藥物，或新的治療方式，前仆後繼地投入臨床實驗，希望新藥或新療法可以取代 warfarin。這些試驗設計的共同邏輯是，新藥或新療法在預防中風與栓塞性疾病的藥效至少跟 warfarin 一樣好，但是出血事件較少，或是相關費用更經濟。最近發表在 Lancet 上，有關 idraparinux(1)以及 WATCHMAN device(2)的臨床試驗，便是具體的例子。這一類型的臨床試驗，我們稱爲「不劣性試驗」（non-inferiority trials）。

不劣性試驗與一般常見的「優越性試驗」（superiority trials）性質不同，後者是爲了證實新藥比對照組用藥（舊藥或安慰劑）有效，前者則是希望證實新藥的療效至少不輸舊藥，讓臨床用藥多一種選擇。其次，「相等性試驗」（equivalence trials）常被拿來與不劣性試驗一起討論。顧名思義，相等性試驗是驗證新、舊藥「半斤八兩」，藥效旗鼓相當。（有些讀者可能已經發現，不劣性試驗單尾檢定有關，而相等性試驗是雙尾檢定。）

不同類型的試驗其推論邏輯不同，假說的設定方式便有差異，樣本數的要求與資料分析的方法也不一樣。茲簡單介紹不劣性試驗的相關概念如後。

不同的檢定邏輯

一般我們熟悉的優越性試驗，是爲了凸顯「新藥優於舊藥（或安慰劑）」，因此通常把「新、舊藥無差異」或「新藥藥效小於或等於舊藥」當作虛無假說（null hypothesis, H_0）。前者是雙尾檢定，後者爲單尾檢定。不劣性試驗的情況剛好相反，試驗者希望看到「新藥不比舊藥差」，因此將「新藥療效比舊藥差」設爲虛無假說來進行挑戰。在這個假說成立的前提之下，倘若研究樣本出現的可能性極低（亦即，P 值很小），那麼表示「如果母群體的真相真如虛無假說，那這個研究樣本實在太稀奇、罕見了」。於是，在這種情況下便得以推翻虛無假說，宣稱「新藥藥效至少跟舊藥一樣好」。

爲什麼需要不劣性試驗？

一個常見的疑問是：爲什麼不能以優越性試驗爲架構，當研究結果無法推翻虛無假說（「新、舊藥無差異」）時，便逕行認爲新藥與舊藥療效相當，爲什麼還需要不劣性試驗這種研究設計呢？一個重要的觀念是：「無法推翻」虛無假說，並不代表「證實」了虛無假說。有句像似繞口令的英文句子大略點出了這個意涵：Absence of evidence is not evidence of absence。

無法推翻虛無假說的原因很多。以優越性試驗而言，有可能是新藥的確比舊藥好，只是沒有好到一個足夠以目前的研究樣本偵測出差異的程度，原因來自研究樣本資料的樣本數或統計檢定力（power）不足所致。樣本數不夠，或資料變異程度超過預期，都會造成統計檢力不足。這就好像一個檢定包山包海、打迷糊仗，差異爲-10%或 0 或 20%，都有可能包含在信賴區間中；縱使藥效已經達到臨床上值得重視的差異，誤差卻大到不能鑑別出來。所以，不能據此結論兩種藥物療效相當或新藥的藥效比舊藥差。

差多少才算有差？

前文提到不劣性試驗之虛無假說是「新藥療效比舊藥差」，那麼要差多少才算比較差呢？我們需要預先設定合理的差異範圍，這個範圍稱爲「臨界值」（margin）。新、舊藥的藥效差異若臨界值之內，視爲「相當」，若超出預設的合理範圍，就視爲新藥比較差。選擇臨界值是十分重要的艱鉅工作。臨界值的大小必須考量臨床意義，亦即新舊藥的差異在什麼範圍內，臨床上沒有實質意義的差別；此外，新舊藥物藥效的差異臨界值，必須小於舊藥與安慰劑的差異才合理。一般可以疾病發生率或罹病風險比（hazard ratio, HR）來設定，以比較 idraparinux 與維他命 K 拮抗劑的 Amadeus 試驗爲例(1)，就主要療效指標而言，研究者預設新藥的 HR 若在 1.5 倍以上，就視爲比較差。

其他重要議題

進行不劣性試驗時，至少還有三件事值得特別提醒。第一，比起優越性試驗的設計，不劣性試驗所需的樣本數要更大。這是因爲所欲偵測之新舊藥效差異臨界值，必須比一般舊藥與安慰劑組藥效差異小所致。第二，不劣性試驗需要特別留意病患對治療的遵從度(compliance)。遵從度差將導致兩藥的效益差被模糊化，容易導致錯誤地宣稱新藥與舊藥一樣好。第三，在資料分析的過程，一般認爲應分別採用立意治療分析法（intention-to-treat）及符合方案分析法（per protocol），唯有兩種分析法結論一致的情況，才是比較可信的。至於爲什麼用這種「高標準」來要求不劣性試驗，我們留待下回繼續討論。

參考文獻：

1. The Amadeus Investigators. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomized, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2008;371:315-21.
2. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial. *Lancet.* 2009;374:534-42.

腦中風之急性處置與長期照護

曾美君（國立中山大學企管系教授）

衛生署依《緊急醫療救護法》第 38 條授權規定，於日前（7 月 13 日）發布「醫院緊急醫療能力分級標準」，依醫院整體處理緊急傷病患之能力（包括人員、設備、疾病處置能力與品質等），將醫院之緊急醫療能力分爲「重度」、「中度」及「一般」三種等級。重度級及中度級之醫院，須具備急性腦中風、急性冠心症、創傷、高危險妊娠與新生兒之處置能力，而且重度級醫院爲最後一線轉診後送醫院，不得再將緊急之傷病患轉出。可以想見，各醫院對衛生署預定於今年下半年度辦理之醫院緊急醫療能力分級評定，必然十分關心。

無獨有偶，不久前英國政府對超急性（hyperacute）腦中風照護的重視，引發專家學者的議論與關切(1)。所謂超急性的腦中風照護是指中風 72 小時內的處置，這部分與急性缺血性腦中風血栓溶解治療有關。英國腦中風界若干專家公開呼籲，儘管 rt-PA 施用率的提升有待繼續努力，但是在政策方向與資源挹注上的支持，不可偏廢其他已有充分證據顯示有效的腦中風照護，例如，統整性的腦中風照護單位（organized stroke unit care），以及缺血性腦中風患者儘早開始服用阿司匹靈。

另一方面，一個可能長期以來被忽略的研究問題最近初露曙光：腦中風患者在急性期的照護之後，肢體的功能程度(functional status)是否與長期預後有關？去年因爲研究需要，我和 Duke 大學 Dr David Matchar 到處搜尋這方面的文獻與資訊，打擾了好幾位與 Dr. Matchar 熟識的美國腦中風研究專家，還是無跡可循。後來心血來潮，寫信請教 Dr. Peter Sandercock，果然踏破鐵鞋無覓處，得來全不費功夫！Sandercock 教授提醒我刊載在 BMJ 上新出爐不久的文章(2)，他是共同作者之一。

這篇研究彙整英國三個世代研究（Oxfordshire，Lothian，以及 International Stroke Trial-I [IST-1]）的長期追蹤資料，最長的追蹤期是 19 年。研究發現，對缺血性腦中風倖存 6 個月以上的患者來說，中風 6 個月後的肢體功能狀況是長期存活的獨立預測因子。其次，這個研究團隊進一步發現(3)，中風 6 個月後的肢體功能狀況非獨立者，相較獨立者，更有可能死於腦中風相關原因（Odds Ratio, 2.0）。針對肢體的功能情況，Oxfordshire 與 Lothian 這二個世代係以 modified Rankin Scale (mRS)來評估，評分 0～2 者視爲可以獨立活動（functionally dependent）。臨床試驗 IST-1 沒有進行 mRS 評估，而是詢問病患過去二週的日常生活是否需要他人協助，若可以完全自理，則視爲可以獨立活動。

一般說來，影響中風病患存活率的可能因素很多，包括性別、診斷年齡、其他共存疾病（如，心房顫動（atrial fibrillation））、腦中風類型(subtype)、中風嚴重度，以及治療方式等。這個新的研究發現提醒我們，腦中風的照護，除了超急性期與急性期要用心外，急性期之後的積極

復健與疾病治療以促進獨立生活的能力一樣不容忽視。誠如一位讀者的回應意見所指出：以往的政策經常失衡，強調「十分重要」的急性腦中風治療，但忽略「一樣重要」的急性期過後之後續照護(4)。

最近中研院提出的《醫療保健政策建議書》中提到，「過去政府在進行健康投資或健保資源的配置決策時，並未依循一個合理、客觀的機制，未來應該編列預算委託專業機構建立與民眾健康相關的基本資料，如國人的疾病型態（pattern of disease）、疾病負擔（burden of disease）以及降低疾病負擔所要花費的醫療支出等，並且定期更新。」簡單來講，這是實證醫學之精神的確實落實。期許關心腦中風照護的專家學者，除了持續關心急性腦中風的治療外，宜一起繼續努力，齊心戮力腦中風的二度預防，以及中風病患的長期照護。

參考文獻：

1. Sudlow C, Warlow C. Getting the priorities right for stroke care. *BMJ*. 2009;338:b2083.
2. Slot KB, Berge E, Dorman P, et al. Impact of functional status at six months on long term survival in patients with ischaemic stroke: prospective cohort studies. *BMJ*. 2008;336:376-9.
3. Slot KB, Berge E, Sandercock P, et al. Causes of death by level of dependency at 6 months after ischemic stroke in 3 large cohorts. *Stroke*. 2009;40:1585-9.
4. O'Neill D, Horgan F, Hickey A, et al. Long term outcome of stroke: stroke is a chronic disease with acute events. *BMJ*. 2008;336:461.

對於會訊上的文章如有任何問題或指教，歡迎來信，編輯部後續會將您的意見刊載在下一期會訊!

台灣腦中風學會網址：www.stroke.org.tw