學會消息公佈

一、 本學會第九屆第一次會員大會暨九十九年度學術研討會，將於 100 年 10 月 29、30 日(星期六、日)在彰濱秀傳醫院國際會議廳舉行，歡迎大家踴躍的參與。
年會節目主題：(一) 由健保資料看台灣中風的現況。 (二) 顱內硬腦膜動靜脈瘻管之治療對策。(三) 心房纖維顫動與腦中風之台灣現況。(四) rt-PA 治療現況。另安排 Keynote Lecture:心房纖維顫動與腦中風之治療新發展。

二、 學會擬邀請衛生署國民健康局、台中市政府爲指導單位，以晚秋天寒時前即將進入中風盛行之際，在 2011 年 10 月 29 日(六)，配合世界中風日活動舉行台灣地區中風防治宣導活動。當日，在台中自然科學博物館舉辦中風防治園遊會，以名人中風經驗分享爲起點，配合大型活動及媒體造勢，提醒國人重視中風預防之重要性，由衛生署署長、國健局局長、台中市市長等行政官員教導社會大眾如何正確地經由改變生活型態與預防性醫療去除中風危險因子以降低中風風險。並且以「黃金救援三小時、搶救中風動起來」爲主軸，推廣腦中風全民教育，強調腦中風視爲急症及黃金救援時間的重要性，一旦疑似中風，應分秒必爭地緊急就醫，透過緊急醫療系統儘量於二個小時內送至醫院，以爭取時效，提升急性中風之治療品質。屆時歡迎所有會員共襄盛舉，並代爲宣傳。

編者的話

趙雅琴 新高雄市立大同醫院〈委託高醫大經營〉神經科

首先感謝投稿本期腦中風會訊的各位作者。編者於今年六月參加由胡漢華教授及李宗海教授領軍，於北京召開的天壇國際腦血管會議(TISC)。會中台灣多位醫師有精彩的報告，因此徵求其中彭主任，柯前理事長，莊醫師，陳龍醫師及鄧醫師的同意，將其演講摘要節錄於此。另保栓通的健保給付規定仍有爭議，謝謝陳偉熹醫師以其法律觀點來探討此一議題。當然壓軸之作仍是曾美君教授的文章！曾教授的文章是小而美的代表作。編者每期必先一睹爲快的即是曾教授的大作，且深感獲益良多。編者在此希望對腦中風有興趣的各界專家同好們，能多多支持腦中風會訊，不論您有專業的研究或個人心聲想要抒發，都能藉此平台交流，來稿字數不拘，備有薄酬。謝謝。

酒精代謝酶基因型在華人健康和中風男性之相關研究

彭家勛、江建平、胡漢華＊、尹士俊
三軍總醫院、國防醫學院，
＊台北榮民總醫院，
台灣

腦血管疾病治療應首重預防，預防則首重中風危險因子的控制，目前已確知的腦中風危險因子有年齡老化、高血壓、心臟性疾病(如心房震顫、風濕性心臟病、心肌梗塞等)、糖尿病、高血脂、吸菸、過度飲酒、非法藥品的使用等，若能有效的控制這些危險因子，則可顯著地降低腦中風疾病的發生。流行病學資料顯示少量飲酒，能降低心血管疾病的風險，但長期過量飲酒，則會增加缺血性和出血性腦中風的風險。但飲酒行為、酒癮的形成和酒精引起的器官傷害，除了文化和環境因素的影響外，酒精代謝也是一個重要的生物決定因子。目前已知人體中醇脫氫酶(alcohol dehydrogenase，簡稱 ADH)是主要的酒精代謝酶，將乙醇催化產生乙醛，再由醛去氫酶(aldehyde dehydrogenase，簡稱 ALDH)催化產生乙酸後，再活化成乙醯輔酶 A (acetyl CoA)，然後進入檸檬酸循環和氧化磷酸化途徑，生成二氧化碳及水，同時產生 ATP 做為細胞的能源。

人類 ADH 是一複雜的基因族(gene family)，按照最新的 ADH 系統分類命名法，人類 ADH 可區分為五大類。其中第一類 ADH 對乙醇的 K_m 最低，是飲酒時，代謝乙醇最主要的代謝酶。第一類醇脫氫酶包括三個基因：*ADH1A*、*ADH1B* 及 *ADH1C*，其中 *ADH1B* 和 *ADH1C* 基因具有多型性（polymorphism），分別為 *ADH1B*1*、*ADH1B*2* 及 *ADH1B*3* 和 *ADH1C*1* 及 *ADH1C*2*，其對偶基因（allele）分布頻數因族群而異，對乙醇氧化的能力，ADH1B2 是 ADH1B1 的 40 倍，而 ADH1C1 則只比 ADH1C2 高兩倍。目前已知 *ADH1B*2* 基因型與許多疾病的風險有關，如：酒癮、肝硬化、心肌梗塞、胎兒酒精症候群、第二型糖尿病、食道癌、帕金森氏症、慢性酒精性胰臟炎、上消化呼吸道鱗狀上皮細胞癌甚至酒精引起之皮膚紅斑等。*ADH1C*1* 在重度飲酒者罹患食道癌、肝癌、頭頸癌及大腸癌的風險會增加。在日本及國人酒癮分子流行病學之研究，發現酒癮者 *ADH2*2* 和 *ADH3*1* 對偶基因型頻率顯著比非酒癮組低。

人類醛脫氫酶之基因族目前已知至少有 18 個基因，其中 ALDH2 的 K_m 最低為體內主要乙醛的代謝酶，*ALDH2* 有兩個不同的對偶基因，具有遺傳多型性，分別為 *ALDH2*1* 及 *ALDH2*2*，前者為正常型（wild type），後者為變異型（variant type）。突變型 *ALDH2*2* 為一顯性基因，即二個 *ALDH2* 對偶基因中，有一個或二個 *ALDH2*2* 對偶基因的人，均缺失 ALDH2 的活性。*ALDH2* 的遺傳多型性有種族的差異性，約有 50% 的東方人缺失 ALDH2 的活性，而其他人種則極少發生 ALDH2 的功能缺失。近年來的研究已證實 *ALDH2*2* 基因型與許多疾病的風險，如高血壓、中風、老年失智、及酒精相關癌症等有關。

過去我們研究團隊針對不同型 *ADH1B* 和 *ALDH2* 基因組合的正常男性和酒癮患者，進行飲用少量酒精後，同步測定血中酒精各種不同代謝物濃度，周邊、顱內血管血流動力變化、心臟功能、和心理反應等綜合性地評估。發現同型接合子 *ALDH2*2/*2* 者，完全無法有效代謝乙醛，即使飲用低劑量(0.2 g/kg)酒精(約一鋁罐台灣碑酒)，也會導致大量乙醛堆積，

引起臉紅、心跳加快、血壓降低、噁心、想睡等酒精症候群，這些不舒服的經驗，使得他們不喜歡飲酒，因而降低成為酒癮患者的機率，故我們稱之為完全拒酒基因。異型接合子 *ALDH2*1/*2* 者，亦無法有效代謝乙醛，但需飲用中、低劑量(0.5 g/kg)酒精(約 2-3 罐鋁罐台灣碑酒)，才會達到與同型接合子 *ALDH2*2/*2* 者，血中相同的乙醛堆積量，引起類似地心血管之血流動力變化與不舒服的經驗，使得他們不喜歡飲酒，因而降低成為酒癮患者的機率。但因其需飲用較高量的酒精才會產生與同型接合子 *ALDH2*2/*2* 者，相同的生理與心理反應。在異型接合子 *ALDH2*1/*2* 酒癮患者的研究中，則發現此類患者，飲用中、低劑量(0.5 g/kg)酒精後，並不會像非酒癮患者之正常人，出現酒精敏感反應。顯示某些異型接合子 *ALDH2*1/*2* 者，在特殊環境狀況下，若有長期飲用中劑量酒精的習慣，就會讓身體產生對酒精的耐受性，降低酒精敏感反應，喪失了 *ALDH2*1/*2* 基因的天生保護功能，形成酒癮，故我們稱之為部份拒酒基因。我們進一步在腦中風併有酒癮患者的研究中，也發現在腦中風併有酒癮患者中，因拒酒基因 *ALDH2*2* 對偶基因的保護，較不會形成酒癮，故間接造成在腦中風併有酒癮患者中，具有 *ALDH2*2* 對偶基因比率極低的現象。但同時我們也發現少數異型接合子 *ALDH2*1/*2* 者，在急性大量飲酒時，導致中風的案例，顯示有可能在異型接合子 *ALDH2*1/*2* 或同型接合子 *ALDH2*2/*2* 者，因其具有酒精代謝功能異常，若急性大量飲酒，有可能因心血管過度反應，會有導致心血管疾病併發症的危險。

近年來，*ALDH2* 基因在心血管疾病所扮演的角色，愈來愈受到重視，許多研究顯示二者有非常密切的關係。顯然 ALDH2 不僅是人體內重要的酒精代謝酶，負責酒精代謝外，在心血管疾病形成過程中，一定也扮演著某些尚不明白，却是重要的角色，仍極待我們繼續努力研究深入探討。

腦中風與過勞死

柯德鑫 埔里基督教醫院/奇美醫院 神經內科

蔡醫師今年三十出頭，是某教學醫院資深外科住院醫師，平時健康狀況還不錯，結婚兩、三年，太太剛剛生了一個小男孩。每天生活規律，除了上、下班及醫院的活動外，沒有其他的應酬。某天早上，如同以往，到了醫院看完病人後就準備要進開刀房幫忙主治醫師今天安排的手術。在忙碌的準備室內，只聽到大家來來去去的腳步聲，突然間看到蔡醫師像洩了氣的皮球一樣，癱倒在地上，叫他也沒反應。一陣忙亂之下，他被很快的送去急診部急救。最後發現有急性心肌梗塞的現象，因為引發了心律不整，造成有腦中風的症狀。經過一段時間的復健治療後，蔡醫師在行動方面沒有問題，但是卻有明顯的失憶症狀。

因工作過勞引起的健康問題，最極端的結果是過勞猝死—經常來自於包括心血管、腦血管等循環系統疾病的急性發作。這種案例在各行各業都有，過去幾年來曾經出現在報章雜誌版面上的還包括：大學教授被發現死於研究室、著名外科醫師開完刀後回辦公室寫病歷時猝死、台大醫院某壯年主治醫師疑過勞死於家中、高科技年輕工程師死在電腦前面。這些案例大多沒有嚴重的高血壓或糖尿病等心臟血管疾病的危險因子，為什麼會這麼突然的走了呢?

過勞死(karoshi)是一個社會醫學用語，最早出現於 1970 年代末期的日本，意指因過度工作勞累造成之死亡。日本對所謂的「過勞死」有許多研究，並且將工作有關之心血管疾病列入職業傷病補償範圍。日本學者 Uehata 針對 203 名獲得過勞死職業病補償的中年工人進行死因分析，123 名(60%) 死於中風，而過長的工時是最重要的職場危險因子。在職場環境中，與心血管疾病相關的化學性因子包括二硫化碳、一氧化碳、二氯甲烷或硝化甘油等的暴露，物理性因子則包括低溫與噪音等。長時間工作可以是心血管疾病一個獨立的危險因子，也可以和這些化學性及物理性因子交叉作用，產生較大的健康效應。美、日的研究指出，因為超時工作、輪班工作或過長的交通時間等所導致的睡眠不足與心血管疾病有關。在歐洲的研究也發現高付出低回饋的工作，輪班與夜間工作會增加心血管疾病的發生。而超時工作除了會導致諸如高血壓、自覺健康不適、睡眠問題、及憂鬱等負面的健康效應外，每天超時工作 3~4 小時，可能會增加 1.6 倍發生急性冠狀動脈心臟病的風險。超時工作的定義是以超過每週工作時數 40 小時及每日 8 小時而言。

台灣有企業管理方面的專家學者以日本產業發展的過程和經驗，去探討過勞死的問題以及企業的責任。目的在分析過勞死事件發生的背景，以及政府、企業、民間對過勞死的認知和因應，希望能進一步以社會學的觀點提出預防措施。他們發現過勞死的原因主要有二：1. 過長的勞動時間；2. 過重的工作壓力。其他和工作相關的因素包括：不規則的工作時間，單身赴任、派遣、調職，出差過多，深夜工作，通勤時間長，以績效敘薪等。而企業方面對工作壓力及壓力調適不重視，連工會也未能提出積極的因應措施，使勞動者壓力慢性化，過勞死事件的不斷發生與此有相當關係。因此，過勞死問題是整體社會問題之一環，必須視之為重要的公共議題，政府、雇主、勞工三方面都要有正確的認知，共同努力去解決才能得到最大效果。

人類面對壓力時，交感神經性的 adrenomedullary system 分泌 epinephrine 及 norepinephrine，同時下視丘-腦下垂体系的 adrenocortical system 分泌 cortisol。因為這些激素的濃度可以在血液及尿液中測到，常被當作壓力激素指標。腎上腺素和正腎上腺素對心血管系統可以產生顯著的效應，同時引發能量、糖分及游離脂肪酸的釋出，這些作用在緊急狀態時可以產生救命的效果。而 cortisol 可以影響細胞的新陳代謝和脂肪的重分佈，降低免疫功能和智能表現。

學者認為長時間工作的張力會增加交感神經系統的活性，因此導致血液中正腎上腺素持續的維持在偏高的濃度。因為正腎上腺素會使血壓上升，心跳加快，長時間的刺激會使心臟、血管受到影響並產生病變，進而增加罹患心血管疾病的機會。日本有學者比較了罹患急性心肌梗塞的勞工和健康勞工後，發現罹病勞工很明顯的比健康勞工有較長的每週工時，在患病前一個月生活上也有比較多的急性壓力事件發生，比如：很親密的家人過世、重大經濟危機、重大婚姻變故、、、等。厚生省及勞働省認為大部分過勞死起因於連續數個月的超時工作，特別是無償性的超時，因此勞働檢查主管機關要求公司事業單位減少每月超過 45 小時加班之狀態。

美國學者 Karasek 的「需求—控制」模式後來與瑞典學者 Theorell 合作發展為「需求—控制—支持」模式(demand-control-support model)，作為評估及研究工作壓力的流行病學工具，許多研究皆顯示高工作負荷(high job strain)內容的職業會增加罹患急性冠狀動脈心臟病的機會，這些職業的工作內容有高的心理負擔或體力需求，但是卻極低度的工作控制度，也就是說勞工只能依循既定不變的程序、步驟去完成工作，常常也都有時間的壓力。因為缺乏主動學習的機會，容易產生挫折感而導致壓力症狀。累積性的壓力反應會使人喪失自信，主動學習的能力會更加速流失，並造成抗壓性變低，形成一個惡性循環。針對工作而言的"社會支持"包括家人、親戚、朋友是否認同或支持你所選擇的工作，以及當你在職場遇到困難或問題時，你的上司或同仁是否能及時給予支持。社會支持本身可能是壓力源，但也可能對個人的壓力反應具有緩衝或強化的效應。

Eggers 發現過勞及高工作壓力會促進血小板的活化而處於一種高凝血狀態(hypercoagulable state)，因而增加腦中風的機會。歐、美、日的流行病學研究也都發現高工作負擔或壓力使勞工有兩倍的危險性罹患中風或是死於中風，而且是在男性較明顯。我們針對 55 歲以下罹患急性腦中風而住院的勞工進行問卷調查，同時訪問因骨折或車禍而住院的勞工當對照組來比較。發現罹患急性腦中風的勞工比較多人在發病前一週需每日工作 16 小時以上，每周工作時數較高，睡眠較少，而且抽比較多煙。顯示出工作壓力過大確實與發生腦中風有正相關，持續一週每日工作 16 小時以上甚至會增加勞工發生腦中風的風險達 4 倍。進行多變項分析後，發現三高(高血壓、高血脂及高血糖)仍然是勞工發生腦中風的重要危險因子，但是控制了三高的效應後，睡眠不足及工時過長仍然有其效應存在。

台灣的勞工委員會為了因應勞工要求腦血管疾病及心臟疾病職業病鑑定的案例日漸增加的壓力，乃於 1991 年制定了"職業引起急性循環系統疾病診斷認定基準"，並於 2004 年進行修正，希望在實務上有助於醫療人員在診斷及認定上有客觀的判斷。急性循環系統疾病包括腦血管疾病以及心臟疾病的急性發作兩大類。(一)腦血管疾病：包括腦溢血、腦血栓、腦

栓塞、腦梗塞、蜘蛛膜下出血，通稱腦中風；(二)心臟疾病：包括心臟性猝死、心肌梗塞、心臟衰竭、主動脈剝離。2010 年 12 月再度修正，增加了高血壓性腦病變、狹心症、心臟停止及嚴重心律不整。發生於工作者的急性循環系統疾病，該疾病是否因「工作當場」所「促發」，而該項疾病是否「與作業有相當因果關係」，較易成為爭論的問題。換言之，有否職業性起因，應判斷之重點為，該工作者於發病前所從事之工作，是否為引起該疾病的相對的有力原因。若本疾病主要是由於非職業性原因（如勞工本身原有的"三高"等危險因子）而發生，只是時間上恰巧在工作進行中發病，則不得認定為職業引起。所以，為使工作被看做該疾病發生的重要原因，應當將工作上各種可能引起該疾病發生的危險因子均加以評估，做為合理地判斷疾病與工作之間因果關係的程度。換言之，為使工作被認為是促使該疾病發生的重要原因，需要有一定時間的、場所的、明確之超出尋常工作範圍的特殊壓力發生之事實為媒介而引發疾病。

職業引起急性循環系統疾病診斷認定基準以工作時數作為「量」的考量，以工作內容作為「質」的考量。具體的是：1.「超出尋常工作的特殊壓力」的存在：在發病前，有與工作有關連之突發事件，其發生狀況可以按時間、場所作明確描述者；或在特定的工作時間內有從事特別激烈（質或量的）的工作所致的精神的或肉體的負擔者。包括：死亡之前二十四小時仍繼續不斷工作或死亡前一星期每天工作超過十六小時以上被認定之。另以每週四十八小時或兩週八十四小時工時以外之時數來計算加班時數，在發病日前一至六個月間，每月加班時數平均超過三十七小時以上時，隨著加班時數的延長，工作與發病間的關連性也隨之增強；發病當日往前推算一個月內，其加班時間超過 92 小時，或發病日往前推二至六個月，每月加班平均超過 72 小時者，亦被認定之。工作時間是判定的重要依據之一，但並非僅考量工作時數對健康的效應，當加班時數並未超過上述時數時，或由於工作狀況不固定而造成加班時數有變動時，此時除了以工作時數作為「量」的考量外，也會配合對工作內容造成的心理負荷來進行「質」的考量以作客觀綜合的判定。因此除工作時間外，發病前曾遭遇到造成精神緊張且與發病具有相當密切關連的工作型態，包括：不規律的工作、工作緊張的精神壓力、經常出差、輪班或夜班、異常溫度、噪音或時差等亦可納入考量。

因為「過勞」促發疾病甚至於死亡主要是腦、心血管的問題，需要從腦、心血管疾病預防的角度來推動職場的健康促進，包括壓力管理、戒菸與心血管危險因子的預防，如高血壓、高血脂、糖尿病的治療。過勞死的問題須採社會性認知，當作整體社會問題一環，重視壓力源，改善勞動條件，強調維護溫馨家庭之重要性。工會應發揮組織力量，著重安全衛生問題，健康促進，定期健康檢查，早期察覺過度疲勞之預警。企業主的認知很重要，因為行政管理及健康管理是改善過勞死相關的職業安全衛生問題的不二法門，必須要同時進行，改變企業文化，爭取雇主的認同。只有政府、勞工、雇主三方面都有過勞死的概念，確立雇主的責任原理，促使雇主遵守勞工法規，提昇勞工工作能力與生活品質，目標在防止過勞現象的發生，職業傷病補償只是維持社會公義的最後手段。

參考文獻

1. Karasek RA, Theorell T. The psychosocial work environment. In: Healthy Work- Stress, Productivity, and the Reconstruction of Working Life. 1992. Basic Books.
2. Backe E-M, Seidler A, Latza U, Rossanagel K, Schumann B. The role of psychosocial stress at work for the development of cardiovascular diseases：a systematic review. Int Arch Occup Environ Health. 2011, May 17.(Published online)
3. Uehata T. Long working hours and occupational stress-related cardiovascular attacks among middle-aged workers in Japan. J Hum Ergol (Tokyo) 1991;20:147-53.
4. Nishiyama K, Johnson JV. Karoshi—death from overwork: occupational health consequences of Japanese production management. Int J Health Serv 1997;27(4):625-41.
5. 林振賢。1. 過勞死問題之初探；2. 過勞死的管理與企業責任。台中商專學報 1. 1996;28(June):1-25；2. 1997;29(June):1-19.
6. 林顯宗。日本產業發展與過勞死。政大勞動學報 2003;14(July):1-39.
7. Lundberg U. Stress hormones in health and illness: the roles of work and gender. Psychoneuroendocrinology 2005;30(10):1017-21.
8. Eggers AE. A chronic dysfunctional stress response can cause stroke by stimulating platelet activation, migraine, and hypertension. Med Hypotheses 2005;65:542-45.
9. Tsutsumi A, Kayaba K, Kario K, Ishikawa S. Prospective study on occupational stress and risk of stroke. Arch Intern Med. 2009;169(1):56-61.
10. 職業引起急性循環系統疾病診斷認定基準，勞工委員會。

微探保栓通在消化道疾病之下的給付規定

陳偉熹 長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院神經內科系 主治醫師

保栓通(英文學名：clopidogrel；商品名：Plavix)為全球普遍使用之抗血小板凝集劑，有效預防次發性缺血性腦中風、心肌梗塞和週邊血管疾病。然而，由於價格昂貴，且其臨床治療效果被評定為與阿士匹林(aspirin)相當，所以保栓通被定位為第二線藥品，在病人無法接受 aspirin 治療時使用，抑制藥品濫用和維持醫療資源分配正義。

臺灣在 1995 年開始實施全民健康保險，依中央健康保險法，在藥品使用方面必須符合藥品給付規定，爰則中央健康保險局即可依法不予支付相關費用[1]。鑑於藥品給付規定是支付保險費用之標準，故必須清楚說明其使用之準則，例如客體對象、適用範圍、使用期限或其他重要資訊等，讓醫事人員在明確之內容下有遵從的方向，也在發生爭議時有共識之基本，尊重和保護被保險人及保險機構之法益。若醫事人員/機構由於藥品給付規定之不確定內容而其保險費用受到核刪，則有違信賴原則，且被保險人之權益亦將受損害，侵犯健康基本人權。

本文之目的，是探討保栓通之藥品給付規定中關於消化道疾病之議題，特別是若在使用保栓通一年後需換回 aspirin 之必要性，並提出建言俾符合人民消費權益。

壹、保栓通之藥品給付規定

一、保栓通在腦中風預防之使用條件

關於保栓通在腦中風預防的給付規定最後是民國 96 年 10 月 1 日修訂之版本[2]，使用條件包括[3]：

(一)適格性客體：限近期發生中風、心肌梗塞或週邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人。

(二)適用條件：

---

[1] 【全民健康保險法】§41「醫療服務給付項目及支付標準，由保險人與相關機關、專家學者、被保險人、雇主及保險醫事服務提供者等代表共同擬訂，報主管機關核定發布。藥物給付項目及支付標準，由保險人與相關機關、專家學者、被保險人、雇主、保險醫事服務提供者等代表共同擬訂，並得邀請藥物提供者及相關專家、病友等團體代表表示意見，報主管機關核定發布。」；§64「醫師開立處方交由其他保險醫事服務機構調劑、檢驗、檢查或處置，經保險人核定不予給付，且可歸責於醫師時，該費用應自該醫師所屬之醫療機構申報之醫療費用核減之。」

[2] C:\Users\Owner\Documents\健保給付規定\chap2 antiplatelet drugs.doc (最後閱覽日期 2011/8/11)

[3]陳偉熹、周敏雄、林宏昇。噻吩並吡啶類抗血小板藥品在我國全民健康保險藥品給付規定於缺血性腦中風之探討。醫療爭議審議報導 2009;43:5-24。

1.對 aspirin 過敏；

2.有消化性潰瘍或上消化道出血、穿孔者

(1)臨床診斷確定為 aspirin 所導致之消化性潰瘍或上消化道出血、穿孔病史者。須於病歷註明發生時間；

(2)最近一年內臨床診斷確定為消化性潰瘍者。病歷上應有明確消化性潰瘍之典型症狀紀錄及發病時間；

(3)最近一年內經上消化道內視鏡檢查或 X 光攝影檢查證實消化性潰瘍或發生上消化道出血、穿孔病史。須於病歷註明上消化道內視鏡或 X 光攝影檢查時間。但對 aspirin 無法耐受，且身體狀況無法忍受內視鏡或消化道 X 光攝影檢查者(如中風、心肌梗塞之高齡患者或長期卧床等患者)不在此限。

二、保栓通藥品給付規定之特性

綜合保栓通的藥品給付規定，關於適用條件在文義上之解釋是限制在二個情形。第一個是保栓通屬於 aspirin 之替代藥品，必須在有 aspirin 過敏時才可以使用或改用；第二個是有消化性潰瘍或上消化道出血、穿孔時。

在系爭藥品給付規定中，非常明顯的並沒有出現三個類似其他藥品給付規定有明確的限制：

(一)使用者：沒有明確限制處方者之資格，例如抗精神病劑clozapine限精神科專科醫師使用[4]；

(二)使用消滅時間(使用期限)：沒有明確訂定使用之時間期限，例如非類固醇抗發炎劑之注射劑，每次不可連續超過五天[5]；

(三)使用定期檢查評估繼續使用之必需性：沒有明確訂定必須在使用後定期接受檢查才能夠繼續使用之限制，例如輕度至中度失智症治療藥品使用後每一年需重新評估，追蹤MMSE或CDR智能測驗，若結果證明有明顯退步時，則必需停用此類藥品；又或modafinil在猝睡症患者仍需每年申請 1 次，若ESS或MSLT其中之一顯示療效不佳，即予停用[6]。

因此，對符合保栓通適用條件者在初次開始使用保栓通作為預防性治療時，依據目前之藥品給付規定，既沒有限制其處方者之資格、使用期限及定期檢查評估效益之確定要求。

貳、消化道疾病與保栓通適用之關係

Aspirin 已經確定對消化道有明顯不良反應，包括潰瘍、出血、穿孔等，因此，在必須進

[4] http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital_file/chap1.doc(最後閱覽日期 2011/8/17)
[5] *b.i.d.*
[6] *b.i.d.*

行腦中風預防性治療之同時，亦必須同時避免傷害發生就成為使用或轉用保栓通之重要適用原因，也是本藥品給付規定制訂消化道疾病標準之精神。

在系爭藥品給付規定中，關於消化道疾病(本文以下是指潰瘍、出血、或穿孔)與保栓通適用之關係可以分為下列二個情形：

一、Aspirin 導致之消化道疾病

若為 aspirin 所導致之消化道疾病，則屬於保栓通適用之條件，此即為藥品給付規定第二條所指「臨床診斷確定為 acetylsalicylic acid (如 Aspirin)所導致之消化性潰瘍或上消化道出血、穿孔病史者。」。本條文之特性包括：(1)診斷之方法為臨床診斷即可，而工具性檢查如胃鏡等並非必要；(2)二者之關係必須為「確定」。

二、非 Aspirin 導致之消化道疾病

若無法確定為 aspirin 或其他可知/未知原因導致之消化道疾病時，適用保栓通之條件有二個，皆以消化道疾病之症狀來區分為：

(一)有消化道疾病典型症狀者，在一年內臨床診斷確定，即屬第三條「最近一年內臨床診斷確定為消化性潰瘍者。」；

(二)無消化道疾病典型症狀者，在一年內發病，則必須有證據證明確實有消化道疾病存在，即屬第四條「最近一年內經上消化道內視鏡檢查或上消化道 X 光攝影檢查證實消化性潰瘍或發生上消化道出血、穿孔病史。」。但是，並非人人皆適合接受內視鏡檢查，故在特殊之情況如但書「對 acetylsalicylic acid 無法耐受，且身體狀況無法忍受內視鏡或消化道 X 光攝影檢查者(如中風、心肌梗塞之高齡患者或長期卧床等患者)不在此限。」，則屬於例外，不受限制，來解決這一部分之難題。

第三和第四條文之特性為：(1)消化道疾病有效適用時間限在有症狀出現一年以內；(2)有典型症狀者臨床診斷即可；(3)非典型症狀者必須有客觀證據，但是在特殊情形之下可以例外。

參、適用條件之爭議

系爭藥品給付規定對有消化道疾病之病友初次使用保栓通之適用條件，除了有些許不明確之地方外，基本上已經可以被認為甚為明確。然而，保栓通之爭議由早期之適用條件的認定，最近轉為在使用保栓通超過一年之後，在原來消化道疾病的原因消失時，是否應該將保栓通換回 aspirin？

從藥品給付規定中，雖然四項條文中並沒有明確說明使用時間的限制，唯若在適用條件

作反面文義解釋時亦非無疑，茲分別說明如下：

(一)第三條

本條文「最近一年內臨床診斷確定為消化性潰瘍者。病歷上應有明確消化性潰瘍之典型症狀紀錄及發病時間。」，在正面之文義是指在一年以內有臨床證據(症狀)證明確定為消化道疾病，則適用保栓通之替代治療；而系爭議的反面文義解釋為使用保栓通一年以後，在初時適用之原因-消化道疾病已經消滅，應回歸藥品給付規定之精神，換回 aspirin。

(二)第四條

本條文「最近一年內經上消化道內視鏡檢查或上消化道 X 光攝影檢查證實消化性潰瘍或發生上消化道出血、穿孔病史。需於病歷註明上消化道內視鏡或上消化道 X 光攝影檢查時間。」，在正面之文義是指在一年以內有客觀證據(檢查)證明確定有消化道疾病發生，則適用保栓通之替代治療；而反面文義解釋亦同第三條。

(三)第四條但書

本條文之但書「但對 acetylsalicylic acid 無法耐受，且身體狀況無法忍受內視鏡或消化道 X 光攝影檢查者(如中風、心肌梗塞之高齡患者或長期卧床等患者)不在此限。」，在正面之文義是指若有列舉或概括之特殊情況時，可免除檢查；而系爭議的反面文義解釋為若在初時適用之原因-可能有消化道疾病卻無法接受檢查的例外情況已經消滅時，應回歸藥品給付規定之精神，接受檢查或換回 aspirin。

因此，系爭議之核心是在使用一年後若當初適用保栓通之原因消滅，是否必需將保栓通換回 aspirin 繼續作腦中風預防性治療？

肆、爭議分析

一、保栓通換回 aspirin 之依據

保栓通在藥品給付規定的位階是 aspirin 的替代藥品，替代的適用條件為 aspirin 過敏或消化道疾病，在本文前段已經清楚說明。

因此，若將第三和第四條作反面文義解釋，在初次選擇腦中風預防性治療的藥品時，由於病人有 aspirin 過敏或消化道疾病符合保栓通適用條件，在使用一年後當適用原因消滅時，回歸以 aspirin 作為第一線預防性治療，雖然在條文裡並無明確的規定，卻亦非完全無理。

另外，保栓通換回aspirin亦有二個重要利益，第一個是經濟利益，醫療費用可以節省，

對中央健康保險經費應有助益；第二個是內視鏡之併發症為 0.13%，死亡率為 0.004%[7]，風險並不高。

在使用保栓通一年後必須換回 aspirin 乙事之上，所涉及者包括藥品給付規定之明確性、規定作反面解釋的合理性、互換之藥理證據、消化道疾病復用 aspirin 之風險等必須逐一評估，而非單純將保栓通與 aspirin 在藥物分類歸為抗血小板凝集劑即代表可以任意互用。特別是若未經明確公告保險人即貿易對保險機構懲罰，更有違信賴、誠信和比例原則。

二、比較藥品給付規定中其他藥品使用情形

使用保栓通一年後必須換回 aspirin 之爭議必須由行政、醫學面分別討論，本文以下只對條文部份加以探討，其他部份應由學會召集專家共同討論，找出合理的解決方法。

在中央健康保險藥品給付規定中，類似保栓通之情況者只有用在治療乾癬之抗免疫製劑 etanercept(如Enbrel)和adalimumab(如Humira)[8]。在規定中，病患接受etanercept或adalimumab前必須曾使用過至少 2 種建議藥品(包括methotrexate)和光照射且充分的治療卻無效，或無法接受前述治療。所稱無法治療是指由於有肝功能異常、病毒性肝炎帶原或腎功能異常(對methotrexate)、難控制之高血脂、cyclosporine有效但停藥後迅速復發、無法有效控制腎毒性(對acitretin)[9]。在條文中，etanercept或adalimumab是屬於第二線藥品，在有出現不適合第一線藥品治療之情形下所准許使用之替代方法。然而，條文亦未清楚且明確指出當「無法接受治療」之原因消滅後，若同樣以反面解釋，是否也應該將治療方法回歸第一線藥品？

三、藥品給付規定之明確性

若藥品給付規定中有明確說明時，保險機構和被保險人必須遵守相關規定，才合乎保險精神；若有特殊例外情況，亦應先徵得保險人同意或依據保險單位共識會議結論，才合乎理由。醫師在面對病人之直接壓力下，往往以醫學之證據取代或反面解釋錯認為符合規定，造成在審查時爭議不斷；卻也反映藥品給付規定的部份條文欠缺明確性，造成爭執叢生。

由上述討論得知，保栓通換回 aspirin 的爭議，是在第三條和第四條條文若以反面文義解釋，也並非完全無理，且可以減少醫療費用支出。唯若作如此解釋時，令藥品給付規定之接受性與準確性陷入雙重標準疑慮，將引發更多爭議，包括：

---

[7] Silvis SE, Nebel O, Rogers G, Sugawa C, Mandelstam P. Endoscopic complications. Results of the 1974 American Society for Gastrointestinal Endoscopy Survey. JAMA 1976;235:928-930.

[8] http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital_file/chap8.doc(最後閱覽日期 2011/8/17)

[9] 1.Methotrexate：指因肝功能異常或切片第三期 a 異常，經 6 個月後切片仍無改善，或第三期 b 以上之肝切片異常，病毒性肝炎帶原或腎功能異常而無法使用 methotrexate 治療者。2.Acitretin：指有明顯肝功能異常、高血脂無法有效控制，或 cyclosporine 有效但停藥後迅速復發，已持續使用超用 1 年，或已產生腎毒性經減量後無法有效控制者。

(1)文字之明確性必須直接、簡潔且原則清楚，以不明確之文義處以懲罰違反信賴原則；

(2)若適用反面文義解釋則必須所有藥品給付規定中之條文完全適用，不可選擇性適用，違反公平原則；

(3)反面解釋本身亦是一個不確定之說明，各自解釋更容易發生偏誤。因此，保險機構並沒有義務完全了解給付規定之反面解釋，尤其是保險人並沒有任何公告或共識會議。

伍、建議

行政手段是解決問題之必要方法，唯必須建立在合法、合理之上。若基於藥品給付規定之不明確性即予保險機構懲罰，明顯有損保險機構法益。為求公平及合理，建議學會如下：

(1)請中央健康保險局提出對使用保栓通一年後必須換回 aspirin 之公告或函，讓會員清楚內容；

(2)函詢國外(尤其是健保國家如英國和德國)對換回 aspirin 的經驗；

(3)召集專業人士討論換回 aspirin 在醫療上之利與弊；

(4)協助會員收集已經被懲罰之案例作分析。

陸、結論

醫療提供者在有限的資源之下，必須注意分配和使用原則，才能合乎社會正義。藥品給付規定是使用健保資源之一個調控方法，透過系規定可以達到合理使用健保資源。因此，遵守藥品給付規定對維持社會正義實屬重要，而藥品給付規定之明確性亦必須足以清楚表示。藥品使用原則是保險人、保險機構和被保險人互相達到最大利益之下的產物，涉及行政、醫療不同層次，針對保栓通換回 aspirin 之爭議，學會基於學術倫理應提出專業建議，俾使保險人、保險機構和被保險人達成協議，解決紛爭，讓社會更安定。

進一步探討威爾氏環調節機制-頸動脈支架模式

莊毓民醫師 亞東紀念醫院神經科 北京天壇腦血管病會議內容

就物種比較的觀點來看，人類的威爾氏環比其他的哺乳類動物來的完整且粗大許多，人類前交通動脈可以溝通左右大腦的血流得以訊息交換，尤其當有顱內大血管阻塞時，完整的威爾氏環得以適時提供側枝循環以降低腦中風的危害風險。所以有人認為人類之完整威爾氏環是演化中物競天擇適者生存的結果，但是並不是每壹個人都能有完整的威爾氏環，在人類胚胎時期，尤其是第五到八週時，原始三叉動脈蛻去，後交通動脈及椎動脈迅速地發育，如果有任何差錯便會形成先天之威爾氏環發育不全，其盛行率約在 15-30%之間，許多研究都懷疑先天性威爾氏環發育不全可能增加腦梗塞的風險，甚至提出”腦梗塞解剖學危險因子”的假說。

筆者過去的研究中曾經發現大腦前動脈 A1(近端)發育不全可能與同側的基底核梗塞有關，後交通動脈發育不全也與同側的視丘梗塞有關[1,2].先天性腦血管變易在腦中風病患之盛行率遠較正常對照組為高，暗示這些先天性腦血管變易可能是腦中風的解剖學危險因子，另一方面，就 TOAST 分類分析上顯示，而顱內威爾氏環的變易如前大腦動脈 A1 段發育不全及後交通動脈發育不全常合併”小血管動脈硬化性疾病”性腦梗塞，我們嘗試以威爾氏環側支循環不良而致穿透小動脈低血流性梗塞來予以解釋。

我們後來半定量分析頸動脈支架放置前後壹週後威爾氏環的磁振造影血管攝影上形態學改變，發現約 1/3 的受試者的威爾氏環的形態有明顯變化，包括支架放置後同側(對側)A1 段/後交通動脈/P1 段消失，支架放置後開啟了同側 A1 段/後交通動脈/P1 段，整體而言，威爾氏環段<消失>的比率較<開啟>為高具統計學意義，此結果暗示威爾氏環的作用主要為代償供應頸動脈狹窄，當頸動脈狹窄改善後，威爾氏環代償供應的需求便消滅[3].另一方面，本研究也顯示，威爾氏環磁振造影血管攝影上形態學並非恆定，所以單憑一次的威爾氏環磁振造影血管攝影以判斷是否是發育不全並不可靠。

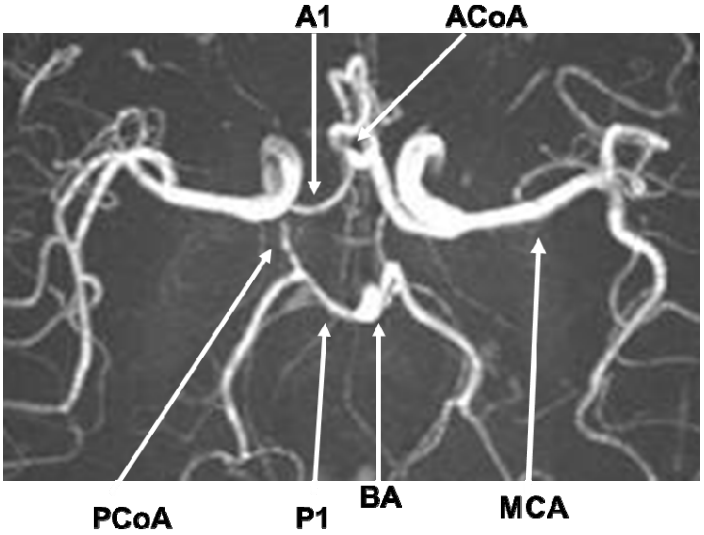
我們同時半定量分析大腦動靜脈畸型接受放射線治療前後威爾氏環的磁振造影血管攝影上形態學改變，發現約 40%的受試者的威爾氏環的形態有明顯變化，其變化的幅度與大腦動靜脈畸型大小相關，也就是越大的大腦動靜脈畸型接受放射線治療前後威爾氏環的磁振造影血管攝影上形態學改變越大，我們推測越大的腦動靜脈畸型有較高的自我調節機制(autoregulation)需求而啟動了越複雜的威爾氏環形態學改變，我們還發現威爾氏環甚至會收縮以阻斷腦動靜脈畸型的竊血效應(stealphenomenon)[4]。

隨後，我們進一步以定量分析頸動脈支架放置前後壹週後威爾氏環的磁振造影血管攝影上形態學與腦灌流參數之關聯性，發現受試者的威爾氏環的形態術後有明顯變化者其左右腦相對腦血流體積(rCBV)有較高的不對稱性，而此種相對腦血流體積不對稱性術後會消失[5].意即威爾氏環的磁振造影血管攝影上形態與腦循環的不對稱性有關，當局部的缺氧達到了顯著的不平衡便會啟動威爾氏環的形態改變，如此更加深了威爾氏環在腦血流自我調節機制上的重要性。

根據以上研究，我們提出以下結論：在腦梗塞的受試者中威爾氏環磁振造影血管攝影中的血管性變易確實較高，這些血管變易可透過慢性缺血性損傷及弱化側支循環功能而達到誘發腦梗塞，完整的威爾氏環得以適時提供側枝循環以降低腦中風的危害風險，威爾氏環之調節與局部的缺血有關，以及局部自我調節機制的劇烈改變。

參考文獻

1. Chuang YM, Liu CY, Pan PJ, Lin CP: Anterior cerebral artery A1 segment hypoplasia may contribute to 'A1 hypoplasia syndrome'.Eur Neurol 2007; 57: 208–211.
2. Chuang YM, Liu CY, Pan PJ, Lin CP. Posterior Communicating Artery Hypoplasia might Contribute to Acute Ischemic Stroke in the Absence of Carotid Artery Occlusion. J Clin Neurosci 2008 ;15:1376-81.
3. Chuang YM, Lin CP, Wong HF, Chang YJ, Chang CH, Chang TY, Wu TC, Wu HC, Lee TH. Plasticity of Circle of Willis: A longitudinal Observation of Flow Patterns in the circle of Willis One Week after Stenting for Severe Internal Carotid Artery stenosis. *Cerebrovasc Dis 2009;27:572-578.*
4. Chuang YM, Guo WY, Lin CP. Appraising the Plasticity of Circle of Willis: A Model of Hemodynamic Modulation in Cerebral Arteriovenous Malformations. Eur Neurol. 2010;63:295-301.
5. **Chuang YM**, Chang YJ, Chang CH, Huang KL, Chang TY, Wu TC, Lin CP, Wong HF, Liu SJ, Lee TH. Correlation between the flow pattern of the circle of Willis and segmental perfusion asymmetry after carotid artery revascularization. Eur J Neurol. 2011 Feb 8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03344.x.



圖說

磁振造影血管攝影上威爾氏環形態學：ACoA: anterior communicating artery 前大腦交通

動脈; A1:A1 segment of the anterior cerebral artery 前大腦動脈 A1 段; MCA: middle cerebral artery 中大腦動脈; P1: P1 segment of the posterior cerebral artery 後大腦動脈 P1 段; BA: basilar artery 基底動脈; and PCoA: posterior communicating artery 後大腦交通動脈。

急性缺血性腦中風之再灌流治療 - 亞東經驗

陳龍 亞東紀念醫院神經科

中風多年來一直是台灣的主要死亡原因之一，嚴重威脅著台灣民眾的生命與健康。2010 年台灣有 10,134 人因腦血管疾病而死亡， 65 歲以上人口之盛行率為每千人 33.7 至 42.5；隨著高齡社會來臨，老年人口逐年增加，所以腦中風病患的數目也將會大幅增加，經建會於 2006 年發布 65 歲以上之人口預計於 2030 年會成長到 18.4%，由此可見民眾的身體健康深受腦血管疾病的困擾。

由台灣腦中風登錄的資料可看到，梗塞性腦中風加上暫時性腦缺血病患占全部登錄人數的百分之 80 以上，這百分之 80 的病患從發病到院就醫時間的中位數為 5.5 小時(1.8-19.9 小時)，而亞東紀念醫院腦中風病患從發病到院所須時間竟高達 34 小時。

2002 年台灣正式開始使用 rt-PA 治療急性缺血性腦中風。但靜脈血栓溶解治療的限制是必須在腦中風發生的三小時之內使用，對於 NIHSS 較高(大於 20) 的梗塞性中風的病患及大血管阻塞的病患再灌通率都不甚理想。過去很多小型研究已證實動脈血栓溶解治療比靜脈血栓溶解治療有較高的再灌通率，配合氣球擴張術、支架置放及血栓抽吸術，可以增加再灌通率並降低出血等併發症。但動脈血栓溶解治療所須使用之技術、人力及設備相對靜脈血栓溶解治療也較多，並非一般醫院可以提供。

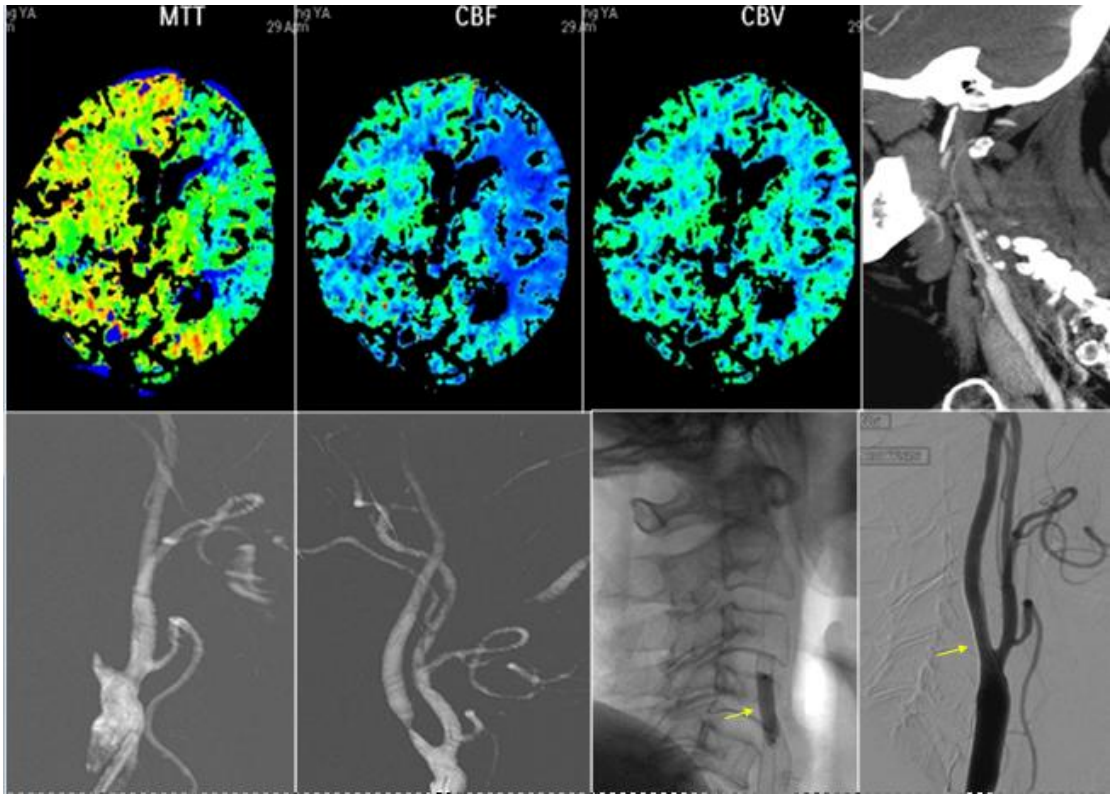
亞東醫院從 2001 年開始構想有關動脈血栓溶解治療的模式，「腦中風再灌流團隊」結合神經科、心血管中心、影像醫學部、急診部、加護病房各科部精英二十四小時待命。只要臨床懷疑是急性缺血性腦中風，發生時間明確大於 3 小時而小於 5 小時 、腦幹中風發生時間小於 11 小時，且臨床上神經功能障礙惡化，腦部斷層沒有顱內出血，年齡在 18 歲到 75 歲之間。若接受靜脈血栓溶解治療後臨床神經功能障礙沒有改善或惡化，且腦部計算機斷層血管攝影有大血管阻塞及灌流量攝影有明顯的缺血範圍，時間仍在 5 小時(中腦動脈循環)或 11 小時(後腦動脈循環)內測進行動脈再灌流治療。而 2010 年底，台灣引進彼娜波-紐諾顱內匯入系統(penumbra system) 把內頸動脈、中大腦動脈- M1 和 M2 段、基底動脈和脊椎動脈等大血管阻塞性中風的治療時間延長到 8 小時，而排除條件大致與靜脈血栓溶解治療相同。

從 2002 年第一例動脈血栓溶解及氣球擴張術治療，到 2010 年共進行 92 例急性缺血性腦中風的血管攝影並完成 61 例動脈再灌流治療，阻塞位置分佈內頸動脈共 25 處、中大腦動脈共 42 處、基底動脈共 13 處、脊椎動脈共 11 處。藥物動脈血栓溶解共 26 例(12 例使用 Urokinase，14 例使用 r-tpa，其中 2 例為靜脈血栓溶解治療後接受動脈血栓溶解治療)、39 例使用氣球擴張術治療、9 例使用支架置放、10 例使用自體血液再灌流及 7 例血栓抽吸術(含 1 例使用彼娜波-紐諾顱內匯入系統)。再灌流率方面，共有 31 例經動脈再灌流治療後回復到 TICI2 或 3 級。復元狀況，動脈再灌流治療把原本高達百分之 95 的 mRS 4 或 5 級，降到百分之 73(mRS 4、5、6)；平均 NIHSS 由治療前 22 分降到 17 分。

「Time is Brain」，不論是 3 小時內的靜脈血栓溶解治療，或 6 到 12 小時的動脈再灌流治療，重要還是如何教育民眾早期察覺腦中風的症狀並作出正確的決定，提高發病兩小時

內到院的人數，才能提升治療的機會。

圖一、32 歲女性接受二尖瓣置換術後 3 天突然失語及右側肢體乏力，NIHSS30 分。因正使用肝素輸液(Heparin Infusion) 而被靜脈血栓溶解治療排除，病患接受血管攝影發現左側中腦動脈(M1) 阻塞，並進行動脈內氣球擴張論治療，出院時 NIHSS 回復到 0 分。



圖二、76 歲男性，突然失語及右側肢體乏力，NIHSS9 分並接受靜脈血栓溶解治療後，NIHSS 惡化到 23 分。計算機斷層灌流量攝影及血管攝影顯示有左側內頸動脈阻塞及左側中腦動脈狹窄。病患接受 5mg r-tpa 動脈血栓溶解治療後，左側內頸動脈仍有百分之 90 以上狹窄，再用支架置放使 TICI 回復到 3。病患出院時 NIHSS 回復到 6 分、mRS 1，三個月後的 NIHSS 為 0 分、mRS0。

台灣年輕多囊性卵巢患者的頸動脈內膜-中層厚度研究

Carotid Intima-media Thickness (CIMT) in Young Taiwan Chinese Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): 2011 TISC 演講摘要

鄧浩文醫師 萬芳醫院神經科

多囊性卵巢症候群(Polycystic ovary syndrome, 簡稱 PCOS)是一種極為常見也很複雜的女性內分泌疾患，盛行率在女性約 5-10%左右。[1] 從 1935 年該疾病被首次報告至今，PCOS 的定義、致病機轉及診斷標準幾經變革，直到現在專家對其致病原因仍不是十分瞭解，但目前這個症候群的幾個主要公認特徵為:(1)卵巢功能障礙造成排卵異常及不孕、(2)雄性素過多、以及(3)多囊卵巢型態(超音波下)。在 2003 年所訂定的 Rotterdam 診斷標準即是以上三個症狀符合任兩項就可診斷。[2]

PCOS 會受到內科醫師或是神經科醫師關注，主要是因為其常常伴隨胰島素阻抗，以及其與多種心(腦)血管疾病危險因子的高度相關性。目前已知 PCOS 與高血壓、糖尿病、代謝症候群、以及肥胖等血管危險因子都具有相關性,[3, 4] 除此之外，已有許多國外的文獻指出即使在年輕族群，PCOS 與動脈硬化的重要指標 “頸動脈內膜中層厚度 (Carotid intima-media thickness, CIMT)” 也呈現相關。[5-7] 然而，在華人或是台灣 PCOS 患者則是沒有相關的研究資料。另一方面，雄性素對於女性動脈硬化或血管事件的影響目前還是有很大的爭議，現有的文獻對於(何種)雄性素對於血管的作用是好是壞仍意見分歧。[6, 8-10] 於是我們利用現有萬芳醫院參與 PCOS 研究的受試者進行了一系列橫斷性研究，其中我們測量的因子包含了頸動脈超音波檢查(CIMT)、血液雄性素濃度、以及其他傳統血管硬化的危險因子。

研究結果顯示，與年齡相仿的對照組(N=43)相較，PCOS(N=42)患者具有顯著較高的腰臀圍比、動脈收縮壓、胰島素阻抗性指數(HOMA)、以及動情素濃度 (包括 total testosterone、Free androgen index、androstenedione)，但令人意外的，兩組的 CIMT 卻沒有顯著的差異。與國外的研究相比，在同樣年齡層且同樣具有多樣危險因子的年輕患者，台灣 PCOS 患者的頸動脈硬化情形似乎沒有西方人嚴重，這也許代表了某些種族上差異的存在。另一方面，我們也發現在所有雄性素當中，惟有雄二酮(androstenedione)與 CIMT 呈現顯著的線性相關，而且是負相關。兩者之間的負相關是否代表雄二酮對動脈硬化具有保護作用、該相關性是否受到動情素(雄二酮的其中一個代謝物)的影響[11]、以及補充雄二酮(目前被 FDA 列為禁藥)是否能延緩動脈硬化甚至預防心(腦)血管事件這些疑問，則有待未來進一步的實驗與研究來解答。

Reference

1. Carmina, E. and R.A. Lobo, *Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women.* J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(6): p. 1897-9.
2. *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS).* Hum Reprod, 2004. **19**(1): p. 41-7.
3. Dunaif, A., *Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis.* Endocr Rev, 1997. **18**(6): p. 774-800.
4. Wild, R.A., et al., *Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society.* J Clin Endocrinol Metab. **95**(5): p. 2038-49.
5. Talbott, E.O., et al., *Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women.* Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology, 2000. **20**(11): p. 2414-21.
6. Vryonidou, A., et al., *Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome.* Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(5): p. 2740-6.
7. Guzick, D.S., et al., *Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study.* Am J Obstet Gynecol, 1996. **174**(4): p. 1224-9; discussion 1229-32.
8. Luque-Ramirez, M., et al., *Androgen excess is associated with the increased carotid intima-media thickness observed in young women with polycystic ovary syndrome.* Hum Reprod, 2007. **22**(12): p. 3197-203.
9. Golden, S.H., et al., *Endogenous postmenopausal hormones and carotid atherosclerosis: a case-control study of the atherosclerosis risk in communities cohort.* Am J Epidemiol, 2002. **155**(5): p. 437-45.
10. Bernini, G.P., et al., *Influence of endogenous androgens on carotid wall in postmenopausal women.* Menopause, 2001. **8**(1): p. 43-50.
11. Czajka-Oraniec, I. and E.R. Simpson, *Aromatase research and its clinical significance.* Endokrynol Pol. **61**(1): p. 126-34.

「小而美」或「大有爲」？

曾美君（國立中山大學企管系教授）

在討論經濟學的時候，我常問學生一個問題：你們喜歡「大有為」的政府還是「小而美」的政府，理由是什麼？這裡並沒有孰優孰劣的標準答案，而是天下沒有白吃的午餐，「大有為」的政府需要你我多繳稅，我們一定會面臨取捨(trade-off)的難題。

隨著台灣腦中風登錄的進展，我心裡不時浮現這個「相關議題」。如果不考慮所需的資源（含時間），人數眾多的登錄當然是研究者夢寐以求的理想。然而，就許多研究問題而言，大樣本不一定比小樣本來得好，而且大樣本也有大樣本的問題。茲提出以下觀點，與腦中風研究的同好共同切磋。

撇開進行臨床試驗的樣本數問題不談，一般觀察性研究（如腦中風登錄），一開始不一定有明確的單一研究假設，通常是先蒐集資料再說。但資料登錄、驗證與整理需耗費許多資源（包括投入的時間與心力）。「大有為」的登錄資料很容易因為資源限制與管理不易而「里里落落」（台語），追蹤資料的深度要拉長恐怕十分艱鉅，就許多研究議題而言恐怕是事倍功半。另一方面，「小而美」的登錄資料相對而言比較能夠進行長期追蹤，這種具有「深度」內涵的資料往往可以小兵立大功，事半功倍。

2008 年英國 BMJ 醫學雜誌上有一篇腦中風的文章(1)發人深省，而我與該文的偶然相遇算是一種機緣，印象特別深刻。當時我在美國 Duke 大學內科醫師 Dr Matchar 教授主持的研究中心進修時（該中心的腦中風研究頗負盛名喔），因為建構預估模式的研究需要，我遍尋文獻想瞭解腦中風的中長期預後與出院當時情況之間的關係。Dr Matchar 透過他的人脈幫我探詢美國這方面合適的基本數據，我則向在英國愛丁堡的 Dr Sandercock 教授越洋求援。感恩老師總是有求必應，Dr Sandercock 隨即寄來這篇他擔任共同作者的 BMJ 文章。

這篇文章合併分析三個英國本土的研究族群資料，分別是 Oxfordshire community stroke project（1981 至 1986 期間登錄的初次腦中風病患，共 675 人），Lothian stroke register（1990 至 2000 年進行的區域性腦中風登錄，共 4455 人），International stroke trial cohort（臨床試驗 IST-1 的資料，共 5139 人）。這三個族群在我看來都談不上「大有為」，我相信目前台灣的區域醫院或醫學中心如果進行腦中風登錄，不多久收案人數應該就超越他們了。令人讚嘆的是英國資料中最長的追蹤時間是 19 年，這種需要研究者傳承的持續追蹤，確實罕見。

英國還有另一個我個人很欣賞的腦中風登錄，係由牛津大學 Dr Rothwell 教授所帶領的 Oxford Vascular Study (OXVASC)，已經建立不錯的聲譽（六月下旬我以 Oxford Vascular

Study[Title/Abstract]搜尋 PudMed，共有 37 篇文章，其中一半以上是發表在 Stroke 或 IF 更高的醫學雜誌)。這個登錄涵蓋 9 萬 1 千多名住在英國 Oxfordshire 地區的所有老百姓。由於英國的健保制度，這一地區的民眾分別登記在 63 位家庭醫師（GP）負責的醫療照護網內，因此這些 GP 可以提供其社區民眾的所有醫療記錄，登錄資料詳實可靠。該登錄由 2002/04/01 開始（事前經過 3 個月的先導型研究)，目前仍在持續中。在完成 3 年追蹤之後(2005/05/01)，成果陸續展現。我認為這個登錄的累積貢獻，在腦中風這方面來看，似乎已經超越美國 Framingham Study 了。

最近 BMJ 醫學雜誌上出現一篇「大有為」的研究報告(2)，原始資料筆數為 21,925,275（資料期間 2003/04/01 至 2008/02/28)。面對這個挺嚇人的研究，我捏把冷汗後，當下竊喜：還好它不是腦中風研究。然而，隨著電子病歷的盛行，預見不久的將來，許多腦中風研究資料很可能隨手一攤就是以百萬計（中國大陸的腦中風登錄將是我們的「競爭對手」)，我們是否還要繼續拼「大有為」的腦中風研究呢？

「樹大就是美」與「自然就是美」一樣吸引人。想起今年指考國文作文「寬與深」，對腦中風登錄而言，「寬」與「深」二者之間如何取捨是好，的確是個難題。不過，此時此刻如果要押寶，我會把賭注押在追蹤期長的腦中風研究。親愛的讀者，你們呢？

參考文獻：

1. 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.
2. Guttmann A, Schull MJ, Vermeulen MJ, et al. Association between waiting times and short term mortality and hospital admission after departure from emergency department: population based cohort study from Ontario, Canada. *BMJ*. 2011;342:d2983.