學會消息公佈

1. 2018 年 10 月 17-20 日 世界中風年會在加拿大蒙特婁舉行, 在葉理事長鼓勵下台灣地區參與人數超過 40 人，台灣地區有超過 20 個研究成果在本次會議中發表，10 月 18 日也成功舉辦台灣之夜晚宴與國際友人互動，本會也將持續鼓勵會員多參加國際會議並發表研究成果。
2. 2018 年 11 月 9 日(星期五)晚上 18:30-21:00，假君悅酒店一樓君寓一會議廳舉辦會前會，邀請來自美國的 Prof. Jeffrey Saver 與日本的 Prof. 富本秀和演講，詳細議程請參考年會網站（http://stroke2018tw.org/Program），敬邀會員們參加。
3. 2018 年 11 月 10 日(星期六)11 日(星期日)台灣腦中風年會暨 2018 年度學術研討會與第三屆台灣亞太腦中風論壇將於台北國際會議中心一樓舉辦(台北市信義路五段 1 號)，敬邀會員們參加。

   詳細議程請參考：年會網站（http://stroke2018tw.org）。

10.6318/STROKE.201809_25(3).0001

從 ICSU 2018 & 1st AKJSC 談如何策展會議

謝鎮陽
台南新樓醫院神經內科主治醫師
成大藥學系兼任助理教授

大約半年多前，接到韓國醫師朋友 Beom-Joon Kim 的來信，說今年九月他們要舉辦一場中風醫學會議：ICSU 2018 & 1st AKJSC (International Conference STROKE UPDATE 2018 & 1st Australian-Korean Joint Stroke Congress) [1]，我有幸得到該會議的 travel grant，補助機票與住宿，而且還不必投稿論文摘要 (abstract)。面對如此優渥的條件，實在是無法拒絕，只好拋下老婆在家一打二，九月到韓國聆聽這場中風醫學的知識饗宴。

不得不佩服韓國中風學會的能力與視野廣度，會議不僅邀請了 Jeffrey L. Saver、Geoffrey Donnan 等大師前來 keynote 演講有關 stroke acute treatment、intravenous thrombolysis 的最新進展，透過與澳洲中風學界的合作，也邀請了不少澳洲對中風各方面有專精的學者到場參與演講與討論。地主韓國也展現了自身學術的深度，特別是中風登錄的資料分析，以及 investigator initiated trials 的成果發表，像是 PICASSO [2] 與 Triple AXEL [3] 這兩個韓國本土的臨床試驗深度討論，甚至還有與北歐諸國的聯合討論會 (Nordic-Korean Symposium)……。讓這兩天半的會議，內容多采多姿，非常精彩，而且我只需搭兩個多小時的飛機，就可以聽到這麼多

中風醫療的新進展，這「International Stroke Update」的會議名稱，真可謂名符其實。

除了醫學知識，我主要想分享觀摩別人策展會議的一些心得。首先，是議程安排的「專注」，這場 ICSU，我目測與會人數大約是我們中風學會年會與會人數的二到三倍，大會也租借了兩間大教室；但是綜觀其議程 [4]，同一個時段，除了 oral session 之外，大多都只有一間教室有演講，讓聽眾得以集中。連 Dr. Beom-Joon Kim 原本要找第二天下午，辦一場年輕學者的經驗分享交流，也被大會拒絕。這點很值得我們參考，即：如何在「熱鬧」與「專注」之間取得平衡。

接續上述「專注」的議題，我很羨慕韓國的市場夠大、醫師人數夠多，能夠支撐起一場精彩的醫學會。這點，曾有台灣公衛學者做過分析，雖同為全民健保體系，但韓國的醫師人數、MRI 機器數量對比於人口的比例，都是台灣的好幾倍 [5]，雖然為此付出醫療費用快速成長的代價，但也讓醫學得以有肥沃的土壤，得以成長茁壯，開出美麗的花朵。韓國中風學會 (圖)，有二十年歷史，比台灣中風學會稍微年輕，但已經有豐碩的學術產出，他們學會也已經擁有一本影響係數近五分的 SCI 雜誌：Journal of Stroke [6]，實在是讓我們汗顏。台灣的資源與人員已經較少，一定要更集中、妥善運用啊！

第一天大會 President welcome reception 會後，去年我有接觸過的韓國 Byung-Woo Yoon 教授，邀請林瑞泰教授、我、林君賢醫師到一旁繼續討論亞太中風學會的一些想法。席間，也聽到很多有關這樣國際學會的最新動態，例如：日本年輕一輩學者對於參與亞太中風學會似較無興趣，反而韓國參與的興趣較高，特別是將影響力拓展到印度、東南亞等發展中國家或地區。「權力不喜歡真空」，如此積極的國際參與，未來是否會為韓國帶來更多的區域影響力，我們拭目以待。

最後一天，離開氣候宜人、空氣潔淨的秋天北國，回到仍舊炎熱潮濕、天空空氣汙濁的台灣，心中實在是有諸多感慨。當然，我們也不該一味羨慕別人，老是拿別人的好來罵自己不好，身為一個渺小的個人，我們只能審視手邊資源，作自己能力範圍內最大的努力，希望在相對貧瘠的土壤裡，

仍然能力求生存與茁壯，努力開出一朵屬於自己的美麗花朵！

參考資料：

1. http://strokeupdate-kss.org/
2. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01013532
3. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02042534
4. http://strokeupdate-kss.org/program/
5. Cheng SH, Jin HH, Yang BM, et al. Health Expenditure Growth under Single-Payer Systems: Comparing South Korea and Taiwan. *Value Health Reg Issues*. 2018;15:149-54.
6. https://www.j-stroke.org/

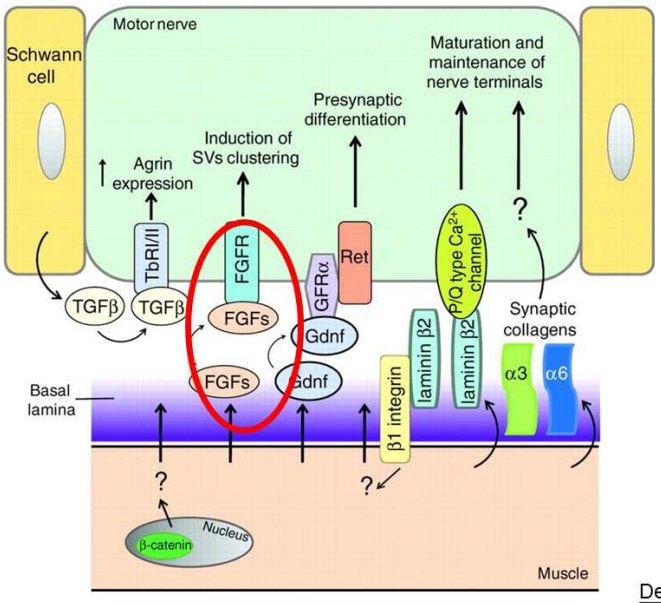
10.6318/STROKE.201809_25(3).0002

Stroke and Muscle: A Round Table Discussion

謝鎮陽
台南新樓醫院神經內科主治醫師
成大藥學系兼任助理教授

(謝編註：本文提到的藥物治療方式，尚屬非常初期的構想階段，離正式應用在病人身上，還有很長很長的一段路要走。病人最適合的醫療方式，若有任何疑問，仍須請教病人的主治醫師)。

大約一年前，我博士班入學時的研究所所長~黃金鼎老師，找到了我的博班指導教授~高雅慧老師，說要針對腦中風引起之肌少症 (sarcopenia)，做一個產學合作的研究報告。原來黃老師從學校退休後，轉任某生技藥廠擔任總經理，該廠的一個重要產品~Fibroblast Growth Factor 1 (FGF1)，作用在神經肌肉交界處 (如下圖)，FGF1 是否能夠改善中風病人的肌少症，甚至提升癱瘓肢體的肌力，他們公司很感興趣。



Development. 2010 Apr;137(7):1017-33

因為我過去做了一些中風的研究，所以高老師就想找我來一起完成這個研究報告，就這樣，憑著一張簡單的作用機轉示意圖，還有網路上稀少的公開資訊，我誤打誤撞地進入了腦中風後肌少症的這個全新的領域，讀了些資料，也讓自己改變與啟發了一些想法。

中風是乃是腦血管障礙的疾病總稱，即腦部因為血液供應突然中斷 (主要是指腦血管阻塞或出血)，使得腦部缺乏氧氣及養份，導致局部腦細胞受損或死亡，而產生各種的神經症狀，其中腦血管阻塞，會造成缺血性腦中風，而過去治療的重點，大都是使用藥物或甚至手術，去打通血管，改善腦部血流，希望藉此能減少腦細胞的損失。

中風最常見的症狀，應該就是肢體無力，這常是因為腦部神經傳導路徑中，支配骨骼肌運動的皮質脊髓束 (corticospinal tract) 受到中風的傷害所導致。到目前為止，還沒有任何藥物，能夠保護中風病人的腦部神經細胞，或是使神經細胞再生。

中風所引起的肌少症，跟老年人因少運動或退化所引起的肌少症 (age-related sarcopenia)有所不同。在病理檢查可發現，後者所減少的肌肉纖維，大多是屬於「快縮肌纖維」 (fast-twitch fiber)；而中風引起的肌少症，減少的則是以「慢縮肌纖維」(slow-twitch fiber) 為主。文獻回顧後我們發現，除了因為中風後神經細胞壞死，導致肌肉失去神經支配

(denervation)，導致肌肉萎縮流失；中風後，病人全身會發生複雜的新陳代謝變化，包括營養流失、胰島素阻抗、分解代謝反應 (catabolic reaction) 等等，也是造成中風後肌少症的諸多原因之一 [1]。

經過一連串的腦力激盪，我們解釋了 FGF1 在中風後肌少症可能的作用機轉，也運用手邊公開的資訊，推估出國內中風病人的發生率與盛行率，以及其中可能有肌少症的病人數目，然後由我主筆，在約定好的時間內，完成了這份英文研究報告。這從無到有的過程，對我來說，真是一次印象深刻且充滿挑戰的艱鉅任務。

而大約在半年前，從新聞上看到，目前國內幾家醫學中心，正開始進行臨床試驗，評估在脊髓損傷病人使用 FGF1，是否能改善其神經功能。我跟黃老師提議，何不辦場研討會，邀請相關學者專家，坐下來好好談一下，FGF1 可否應用在中風引起的肌少症，甚至計畫臨床試驗……。

於是，在今年的九月底，我們結合了 Tainan Stroke Club 的固定班底，還有全台十幾位腦中風、肌少症、新藥研發、甚至統計學的專家們，召開了一次 Stroke and Muscle 之 Round Table Discussion，會中講者與聽眾們，紛紛提出了許多寶貴的建議，主要圍繞著以下幾個重點：

1. 對於腦中風後，從急性期到慢性期，我們對肌少症的認知，目前尚屬非常薄弱，還有很多知識缺口需要填補。

2. FGF1 到底是針對肌少症？還是修復神經增進肌力？相關的基礎數據有待補充。
3. FGF1 的作用機轉，乃至於正式使用在中風病人之前，一些試驗與資訊仍有待更多補足。

雖然，離針對中風病人展開臨床試驗，還有很長的一段路要走，而且一路上還有很多變數，這個構想，很可能因為某個環節出問題，就輕易地以失敗告終；但是在這發想與思考的過程中，我個人是覺得非常享受，如同過去網上有人說過的 [2]：

「……老牌的富裕先進國家，與我們這種正在追趕的後發式先進國家，最大的差在於：

『我們急於綻放華麗花朵，他們努力創造肥沃土壤。』

『我們在意別人的觀點，他們在意累積了什麼經驗。』

土壤對了，開出美麗的花，有什麼困難呢？遲早會有的。而且種類與顏色，都將更為多元豐富。」

在醫療的領域，應該也是如此，我們能不能自行開發出本土新藥呢？就為自己找一片好土，好好經營，不要怕失敗，希望有天，可以開出一朵朵美麗的花朵！

參考資料：

1. Scherbakov N, von Haehling S, Anker SD, et al. Stroke induced Sarcopenia: muscle wasting and disability after stroke. *Int J Cardiol*. 2013;170:89-94.
2. https://i-chentsai.innovarad.tw/2018/08/plos_currents.html

10.6318/STROKE.201809_25(3).0003

中風後身體組成變化

韓德生
臺大醫院北護分院醫療部主任

中風在十大死因排行榜以及造成失能的人口數始終名列前茅。多數中風患者經治療仍存有半側偏癱的症狀，易造成行動困難、日常生活需人協助、以及活動量減少等後遺症。偏癱的肢體除了無力，還會肌肉萎縮；然而肌萎縮亦常見於無癱瘓的肢體。究竟半身癱瘓的腦中風患者其身體肌肉量如何變化? 此變化是否伴隨脂肪量或骨量變動呢?

為了解答這個問題，臺大醫院北護分院招募 37 位發病超過 6 個月的成年腦中風偏癱患者及 37 位經年齡性別配對的健康志願者，以雙能量 X 光吸收儀(DXA)測量其全身肌肉量、脂肪量、及骨量，並測量握力與步行速度。依亞洲肌少症工作小組之診斷共識分析中風患者肌少症比例以及其身體組成與健康者的差異。

結果顯示：中風受試者平均年齡 64.6 歲，女性占率 37.8%，平均中風發病時間為 4.8 年，81.1%為缺血性中風，右側無力佔 56.7%。健側握力 17.2 公斤(患側握力大多無法測量)，平均步速 0.48 公尺/秒。肌少症盛行率為 48.6%，主要決定因子為低肌肉量。中風組患側之上肢骨量、上肢肌肉量、下肢骨量、及下肢肌肉量較健側減少。全身相對脂肪量(body fat index)稍增，但未達統計顯著性。我們接著利用一般估計模式(generalized

estimation equation model)分析自變量(年齡、性別、偏癱側、有無中風)與應變量(上、下肢肌肉量、脂肪量、骨量)之相關性。發現年齡與骨量、肌肉量、脂肪量皆呈負相關；女性有較低的骨量與肌肉量；右下肢有較高的骨量與脂肪量；中風與較低的上(β=-21.89, p=0.001)、下肢骨量(β=-39.28, p=0.008)與上肢肌肉量(β=-210.46, p=0.031)相關；偏癱與低上、下肢骨量與肌肉量相關。至於軀幹部分的變化，中風組相較於對照組有較高的脂肪量。

查考文獻，65 歲健康老人肌少症盛行率約在一成左右；我們的研究則顯示同年齡中風患者則高達近五成屬肌少症。肌肉量、握力、及步速在中風患者都明顯降低，然主要限制因子為肌肉量。肌肉量的下降除了年齡有負向影響之外，中風與否、偏癱與否、慣用左側皆有獨立的負向影響。伴隨肌肉量下降，上述因子也會影響骨量，但對於脂肪量則影響不大。腦中風本身對肌肉量的影響可能包括危險因子、共病症、營養狀態、活動量減少等，影響範圍為全身，並不局限於偏癱側。偏癱對肌肉量的影響則包括中樞去神經(central denervation)、減少活動量等，主要影響為患側肢體。對於中風患者的肌肉量與骨量減少，目前主要的治療為營養及運動介入。未來長期追蹤研究將可確認腦中風與身體組成變化間的因果關係。

參考文獻

1. Han DS, Chang KV, Li CM, et al. Skeletal muscle mass adjusted by height correlated better with muscular functions than that adjusted by body weight in defining sarcopenia. *Scientific reports*. 2016;6:19457
2. Jorgensen L, Jacobsen BK. Changes in muscle mass, fat mass, and bone mineral content in the legs after stroke: a 1 year prospective study. *Bone*. 2001;28(6):655-659.

10.6318/STROKE.201809_25(3).0004

隱源性腦中風在成大醫院臨床診斷經驗

李宗霖
成大醫院神經部

腦中風是台灣常見而且可怕的疾病，因腦中風造成的死亡，高居台灣十大死因第四位[1]，同時也是造成殘障最主要的原因。以下為臨床實際案例：

案例一: 一名24歲女性，無過去病史，經歷突發性左側肢體無力及麻木，腦部核磁共振發現微小梗塞病兆，但是無大血管動脈粥狀硬化或心律不整的證據。經過一系列調查後發現『開放性卵圓孔』（Patent Foramen Ovale, PFO），病患仍在考慮接受卵圓孔關閉術式，目前尚在門診追蹤。

案例二：一位44歲女性，過去有高血壓、高血脂、糖尿病以及肥胖（BMI: 31.8 kg/m^2）的病史。短短一年內經歷兩次大範圍中風(第一次左後大腦動脈區域，第二次右中大腦動脈區域)而導致意識障礙，雙側視力缺陷，左半側偏癱必須臥床的狀況。腦部核磁共振並無大血管動脈粥狀硬化的證據，心電圖亦無心律不整表現。最後確診為『開放性卵圓孔』，透過心導管技術以關閉器將卵圓孔關閉後，門診追蹤尚無新中風症狀。

在台灣，住院的急性腦中風當中約70%為缺血性腦中風（ischemic stroke），而缺血性腦中風的病因是非常多樣性的，以常用的TOAST分類[2]為例，包括:大血管粥狀硬化腦血栓、小血管疾病、心源性腦栓塞、非粥狀硬化血管疾病（含凝血疾病及動脈炎等）、以及其他不明原因或無法確

定病因者。在醫療診斷技術持續進步下，仍有約三分之一中風患者屬於病因不明（cryptogenic）（圖1）。

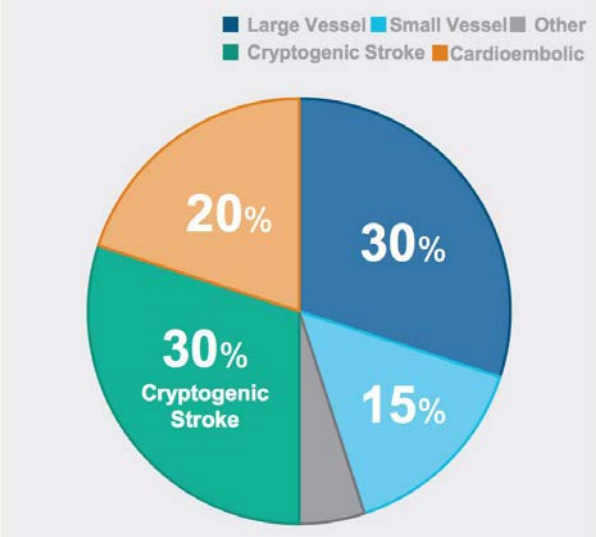


圖 1. 缺血性腦中風的分類當中，仍有約三分之一中風患者屬於病因不明(cryptogenic)。

隱源性腦中風（cryptogenic stroke）可能來自於多樣化的病因，然而部分研究顯示，隱源性腦中風在年輕的病患有較高的發生率[3]。目前有幾個造成隱源性腦中風的原因已被發表：(1) 陣發型心房顫動（Paroxysmal Atrial Fibrillation）導致的心源性血栓[4] ; (2) 來自於開放性卵圓孔或其他心房間隔構造異常造成的奇異栓塞（paradoxical embolism）[5,6];(3) 血栓形成體質（Thrombophilia）[7]; (4) 非細菌性心內膜炎; (5) 其他腦血管疾病…等等。

目前在成大醫院，隱源性腦中風的診斷過程[8]分為初步檢查與進階檢查兩層次進行(Figure 2)。初步檢查為: (1) 血液檢查（CBC, PT, APTT）、血

糖、電解質、抽驗肝、腎功能等等; (2) 腦部影像檢查：腦部電腦斷層或核磁共振; (3) 其他功能檢查：胸部 X 光、包含顱內、外動脈超音波心電圖、經胸前心臟超音波。

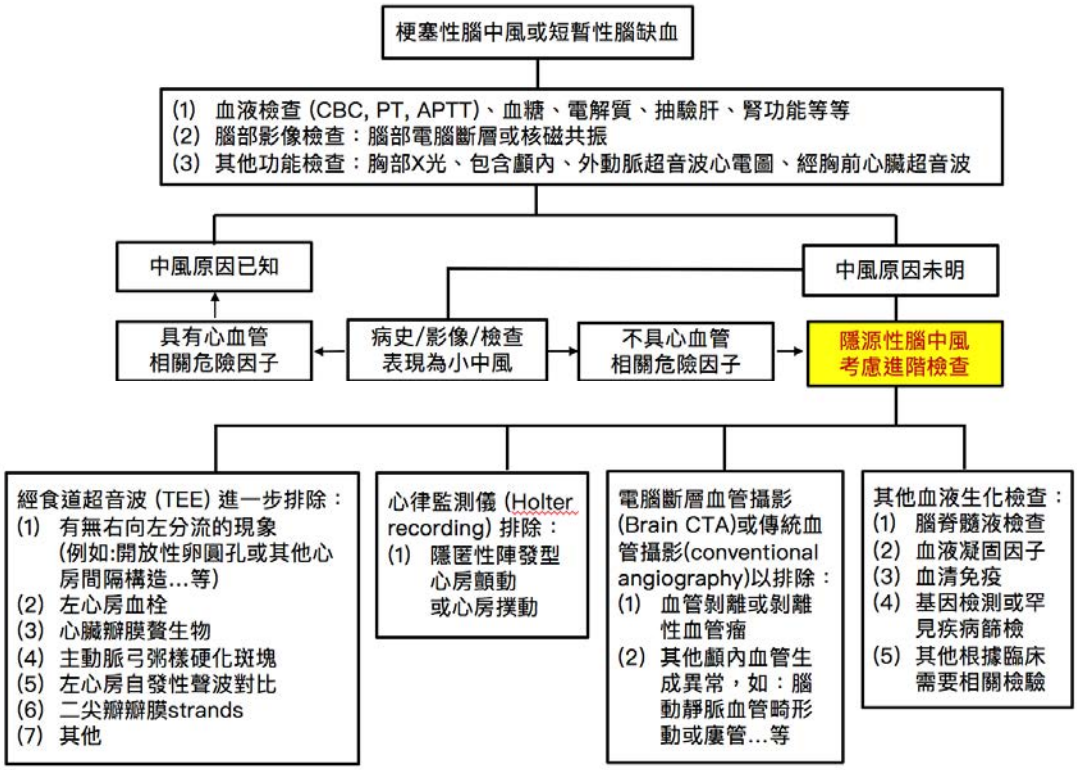


圖 2. 隱源性腦中風的診斷過程

如果中風原因尚不明確，則會依臨床的狀態來決定進階檢查，例如: 一、經食道超音波（TEE）; 二、心律監測儀（Holter recording）; 三、電腦斷層血管攝影 （Brain CTA）或傳統血管攝影 （conventional angiography）; 四、其他血液生化檢查: (1) 血液凝固因子[9,10]，如：Protein C、Protein S、anti-thrombin III、 Homocysteine; (2) 風濕免疫以及血清抗體： Lupus anticoagulant、B2-glycoprotein I antibody、anti-cardiolipin IgM/IgG

antibody、ANA、C3、C4; (3) 血清免疫[11]：RPR/VDRL、anti-HIV; (4) 內分泌相關：T3、T4、TSH; (5) 代謝性相關：Lactate、pyruvate; (6) 自費基因檢查，如：NOTCH3 基因突變引起的 cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy（CADASIL）; (7) 罕見疾病檢測，如：法布瑞氏症（Fabry disease）。

如果可以掌握確切的中風病因，則能夠給予正確的治療（如：新型口服抗凝血劑或是 Warfarin 的使用）或者是進行介入性手術[12]（如：血管支架置放手術、卵圓孔關閉術、心房間隔缺損修補…等），而達到更有效的次級中風預防[13]。

參考文獻:

1. 衛生福利部，106 年國人死因統計結果:

   https://www.mohw.gov.tw/cp-3795-41794-1.html
2. Adams HP Jr, Brott TG, Crowell RM, et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke.* 1994;25:1901-1904.
3. Jacobs BS, Boden-Albala B, Lin IF, et al. Stroke in the young in the northern Manhattan stroke study. *Stroke.* 2002;33:2789-2793;
4. Hart RG, Diener HC, Connolly SJ. Embolic strokes of undetermined source, *Lancet Neurol.* 2014;13:429-438
5. Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, et al. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study, *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:1223-1229
6. Cabanes L, Amarenco P, Bousser MG, et al. Patent foramen ovale, *Stroke.*1993;24:1865–1873
7. Haeusler KG, Herm J, Hoppe B, et al. Thrombophilia screening in young patients with cryptogenic stroke. Prevalence of gene

polymorphisms compared to healthy blood donors and impact on secondary stroke prevention. *Hamostaseologie* 2012;32:147-152
8. Yaghi S., Elkind MS. Cryptogenic stroke: A diagnostic challenge. *Neurol Clin Pract.* 2014;4:386-393.
9. Soare AM, Popa C. Deficiencies of proteins C, S and Antithrombin and factor V Leiden and the risk of ischemic strokes. *J Med Life.* 2010;3:235-238.
10. Maron BA, Loscalzo J. The Treatment of Hyperhomocysteinemia. *Ann Rev Med.* 2009;60:39–54.
11. Nagel MA, Mahalingam R, Cohrs RJ, et al. Virus Vasculopathy and Stroke: An Under-Recognized Cause and Treatment Target. *Infect Disord Drug Targets.* 2010;10:105–111.
12. Peng J, Liu Z, Luo C, et al.Treatment of Cervical Artery Dissection: Antithrombotics, Thrombolysis, and Endovascular Therapy. *Biomed Res Int.* 2017;3072098.
13. Smajlović D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11:157–164.

10.6318/STROKE.201809_25(3).0005

研究者發起之臨床試驗　我可以嗎?

林慧娟
奇美醫院神經內科主治醫師

參與過臨床試驗的人都接受過相關法規的訓練，這是國際遵循的標準(Good Clinical Practice Guidelines)。根據衛福部「藥品優良臨床試驗規範」的名詞定義，「試驗主持人(Investigator) 」是指在試驗機構執行臨床試驗的負責人，「試驗委託者(Sponsor)」則為負責臨床試驗的啟動、管理與/或財務的個人、公司、機構或組織。另外，所謂「試驗委託者–試驗主持人(Sponsor-Investigator)」，乃是開始與執行臨床試驗的單獨個體 (不包括企業或政府機構)，必須同時負起試驗委託者和試驗主持人的責任。

由產業界發起的新藥或新器材的臨床試驗(Industry-initiated trials)，主要目的是將開發的產品通過法規查驗登記而上市。然而，在真實醫療世界中未被臨床試驗涵蓋的範圍，這些產品的效果和安全性如何，產業界並不一定有興趣或有能力去探索。相對的，研究者發起之臨床試驗案(investigator-initiated trial, IIT)，大多是由在學術機構裡的醫師研究者自行發掘問題、設計、執行、資料分析、判讀、發表。如同一般的臨床試驗，必須取得人體試驗委員會(Institutional Review Board, IRB)的核准方可進行。需要澄清的觀念是，委託者(sponsor)不是出資者 (funder) 的同義字。IIT 的 funder 可以來自產業界，但是單純的 funder 不會參與試驗的設計與

運作。

綜觀以上的概述，可以理解 IIT 的本質基本上是非商業性的、獨立的，而研究的目的主要是為臨床問題找答案，以增進醫療知識。近年來，重要的多國多中心腦中風臨床試驗也多有來自 IIT，例如有關 tPA 劑量的 ENCHANTED，探討急性腦出血中風積極降血壓的 ATACH II 等，即便不是新的藥品，但是主題卻是臨床醫師每日面臨實際而重要的問題，所以總是受到多方矚目。醫藥產業界也注意到 IIT 諸多潛在的用途，例如新適應症、新劑量、重新定義安全性/有效性、與其他藥物的結合、開發幫助診斷或治療的 biomarkers、促進學術交流與合作、甚至提升產業界形象等，而逐漸願意提供資源資助 IIT。

對於有心的醫師研究者來說，IIT 具有創造力、自主性、實踐科學求知求真的特質，毋寧是很大的吸引力。但是 IIT 面臨的挑戰也不容小覷，包括高金額的研究贊助不易獲得、團隊經驗不足、研究品質可能因為監控減少而受影響、龐大的文件壓力需要優良的行政支持、對受試者沒有補償和產品保險的保障、研究不一定得到正面的結果等等，這些都是必須審慎考慮的面向。以下是對 Sponsor-Investigator 的具體建議：

1. 充分認知試驗主持人本身也是委託者，擔有雙重的責任和義務。
2. 了解哪些法令規定和標準適用於你的臨床試驗。
3. 仔細考慮所有後勤：隨機分配機制、法規文件、記錄保存、訓練計畫、

歸檔等。

4. 做為一個試驗委託者，如何爭取和運用包括金錢、時間、專業的研究預算。

高品質 IIT 的價值無庸置疑，其發源於現實臨床上的需求，也非常符合醫師服務病人的天職。醫界也應該認識在習慣的商業模式之外，另有一種促進人類醫療進步的方法- IIT。

參考文獻.

1. Suvarna V. Investigator initiated trials (IITs). *Perspect Clin Res.* 2012;3:119-21.
2. IIT made easy. Bang YJ, Chan KA, Tan S. Eds. 2015. Quintiles Asia.

10.6318/STROKE.201809_25(3).0006

缺血性腦中風與開放性卵圓孔

張育銘
成大醫院神經部

對於神經科醫師來說，缺血性腦中風病患的次級預防無非是最至關緊要的，若能替中風病患找出可能的致病機轉、致病病因，並積極地做慢性病控制、危險因子的消除，才能為病患謀求最大的福祉，避免未來的二次中風。

在缺血性腦中風的病患族群中，透過抽血、腦部影像以及心律等等的檢查，仍有為數不少病患是找不出病因的，這找不出中風原因有部分是 embolic stroke of undetermined source (簡稱 ESUS)。在過去的研究資料顯示，此類病患約占缺血性中風族群 9% to 25% 不等，且尤以年輕中風病患之比例更高。在 ESUS 病人族群的身上，學者嘗試想再多找出可能致病因或致病機轉，而開放性卵圓孔（patent foramen ovale，簡稱 PFO) 則是令人高度關注的議題之一。

PFO，是在人類胚胎發育時的正常心房連通構造，隨著出生成熟後應隨之關閉，部份的人則會維持開放的狀態，以致右心房與左心房仍有交通。研究顯示 PFO 在 ESUS 病患中有較高的比例，於是做了個病態生理的推論：假設有一栓子(embolus)在體循環靜脈系統內流通，有朝一日流至右心房，倘若此時病人合併腹壓上升或伐氏操作(Valsava maneuver)，以致栓子通

過 PFO 流進左心房，進而進入體循環動脈系統，最後至腦循環系統導致中風。科學家推論若能關閉 PFO 應該可以有效減低中風族群未來二度中風的機率，但在過去進行 PFO 關閉以及單純使用藥物治療的兩組病患比較起來，並無法看出關閉 PFO 帶來較多的好處。

然而，在 2017 年《NEJM》期刊中，有三篇論文討論關閉卵圓孔與中風預防等議題，皆獲得了令人振奮的結果。這三篇論文的實驗設計分別為 Gore REDUCE Clinical Study、CLOSE Study、RESPECT Study。以下便做此三篇論文的重點分述。

Gore REDUCE Clinical Study 總計收案了 664 個案，中風分類皆為未明病因之中風且皆合併有 PFO，實驗組別接受了 PFO 關閉處置併抗血小板製劑治療，而對照組只單純服用抗血小板製劑 (Aspirin、Clopidogrel、或 Aspirin+Dipyridamole)。而結果顯示在臨床二度中風預防上，實驗組較對照組有較低的風險比值 (Hazard ratio= 0.23; 95%CI, 0.09-0.62; p=0.002)。但在實驗組中發現有較高比率會併發心房顫動或心房撲動，且有顯著統計差異。

CLOSE Study 總計收案了 663 個案，中風分類也是未明病因之中風且皆合併有 PFO，實驗組接受了 PFO 關閉處置併抗血小板製劑治療，而對照組只單純服用抗血小板製劑 (Aspirin、Clopidogrel、或 Aspirin+Dipyridamole) 或是單純只服用抗凝血製劑(Vitamin K antagonist 或 Direct oral

anticoagulants)。結果顯示二度中風預防上，實驗組相對只使用抗血小板製劑組別有較低的風險比值(Hazard ratio= 0.03; 95%CI, 0-0.26; p<0.001)。另外他們甚至比較只單純使用藥物的組別，亦即單純服用抗血小板製劑及單純服用抗凝血製劑的組別，兩相比較後對於二次中風發生率上並無顯著差異。然而，在實驗組中仍然發現有較高比率會併發心房顫動或心房撲動的情形。

RESPECT Study 總計收案了 980 個案，中風分類也是未明病因之中風且皆合併有 PFO，實驗組接受了 PFO 關閉處置併抗血小板製劑治療，而對照組是單純藥物治療(Aspirin、Clopidogrel、Aspirin+Dipyridamole、或 Warfarin)。結果顯示二度中風預防上，實驗組相對對照組有較低的風險比值(Hazard ratio= 0.55; 95%CI, 031-0.999; p=0.046)。

總論來說，此三篇論文的結論無非告訴我們，針對 ESUS 中風個案，若同時合併有 PFO，進行關閉處置併抗血小板製劑服用，可以獲得較佳的次級中風預防成效，但仍要考慮術後併發心房顫動的比率較高。

中風危險因子的偵測一直以來都是神經科醫師的重要職責，面對 ESUS 病患更是我們的一大挑戰，如今有了最新研究立論，更提醒了我們為此一病患族群，在中風危險因子檢查時，心臟超音波是不容忽視的工具，尤以經食道心臟超音波幫忙更多。倘若在 ESUS 病患中檢查到 PFO，經評估合適

後進行卵圓孔關閉，想必能為病人帶來更好的醫療、有效減低未來發生二次中風的機率。

參考文獻:

1. Diener HC, Bernstein R, Hart R. Secondary stroke prevention in cryptogenic stroke and embolic stroke of undetermined source (ESUS). *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(9):64.
2. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic stroke of undetermined source a systematic review and clinical update. *Stroke.* 2017;48:867-872.
3. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2017;377:1033-42.
4. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med.* 2017;377:1011-21.
5. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med*. 2017;377:1022-32.