研究無頸動脈狹窄之暫時性單眼失明症患者其眼球血管的血流動力學變化

趙雅琴 (高雄醫學大學附設醫院神經內科主治醫師)

第十屆杜世彬博士紀念論文獎第一名，論文發表於 *Stroke* 2007; 38(4):1377-9.

背景

暫時性單眼失明症(transient monocular blindness, TMB)的患者，只有約 30%的病例有同側頸動脈狹窄的問題，其餘超過一半以上的患者其致病機轉不明。對部分良性、復發性 TMB 患者而言，姿態的改變或運動是其誘發因子。因此 C.M. Fisher 曾推論，這些人身上應該有某些機械性因素 (mechanical factors) 在作用著，但此推論從未被證實過。

假說

若有機械性因素存在，應該會反應在病患眼球血管的血流動力學變化上，即患者眼球血管的血流動力學與正常人不同。

方法

59 位無頸動脈狹窄及其他可能導致 TMB 原因的患者納入實驗組。59 位健康自願者納入對照組。所有參與者接受同一位超音波技術員的眼睛血管彩色超音波檢查 (7.5-MHz linear transducer)。病患依發作次數分爲兩組，第一組爲發作 2 次或 2 次以下 (occasional TMB, 26 位); 第二組爲發作 3 次或 3 次以上 (frequent TMB, 33 位)。檢查包含 3 條眼睛的小動脈: 眼動脈(ophthalmic artery, OA)，後睫動脈(short posterior ciliary artery, PCA) 中央視網膜動脈(central retinal artery, CRA)。血流動力學的監測項目包括動脈之收縮期流速(peak-systolic velocity, PSV)、舒張期流速 (end-diastolic velocity, EDV)、和血管阻力係數（pulsatility index (PI)及 resistance index (RI)）。

統計分析

連續性變項以 mean±SD 表示，類別性變項以頻率及百分比表示。χ^2 statistics 用於類別性變項的統計，若細格數少於 5，則用 Fisher exact test。各組別連續性數據之間的比較以 Kruskal-Wallis test 來檢定。Wilcoxon matched-pair signed-rank test 用來比較患者病側眼及健側眼。Mann－Whitney U test 用來比較患者病側眼及對照組；以及比較患者健側眼及對照組。P 值小於 0.05 代表統計學上有意義。

結果

有關動脈硬化的危險因子，諸如高血壓、糖尿病、高血脂等，病患組及對照組之間無明顯差異。在收縮流速方面，只有第二組病患的中央視網膜動脈，其病側眼及健側眼與對照組相比，有未達顯著意義的增加。在舒張流速方面，二組病患的中央視網膜動脈，其病側眼及健側眼與對照組相比，有未達顯著意義的減少。在舒張流速方面，第一組病患的眼動脈，其病側眼及健側眼與對照組相比，有未達顯著意義的減少。第二組病患的眼動脈，其病側眼及健側眼與對照組相比，有達顯著意義的減少。在血管阻力係數 PI 及 RI 方面，二組病患其病側眼及健側眼的三條血管與對照組相比，除了第一組病患後睫動脈的 PI 及 RI，及中央視網膜動脈的 PI 外，皆有達顯著意義的增加。不論第一組或第二組病患，病患的病側眼與健側眼相比，

在 PSV, EDV, RI or PI，皆無顯著的差異。因此我們將病患的病側眼與健側眼數值平均，再與對照組相比，發現在收縮流速方面，第二組病患的中央視網膜動脈，有達顯著意義的增加。在舒張流速方面，二組病患的中央視網膜動脈及眼動脈，皆有達顯著意義的減少。二組病患的三條血管，其血管阻力係數 PI 及 RI 皆有顯著的增加，尤其第二組的差距與對照組比，更爲明顯。

結論

這是第一篇文章證實無頸動脈狹窄之暫時性單眼失明症患者其眼球血管的血流動力學與正常人不同，其血管阻力有顯著的增加 ， 尤其在犯病次數愈多的患者身上，增加愈明顯。由於已經排除了其他可能導致血管阻力增加的原因，我們推測靜脈回流受阻導致的靜脈壓升高可能扮演了一定的角色。未來需要更多的實驗來證明此一推論。

前大腦動脈 A1 段發育不全會導致 A1 發育不全症候群

莊毓民（衛生署樂生療養院迴龍院區神經科主治醫師、陽明大學醫學生物醫學影像暨放射科學研究所博士班)

2008 年第十屆杜世彬博士紀念論文獎第二名，論文發表於 *Eur Neurol* 2007;57:208-211

背景和目的

前大腦動脈(ACA) A1 段發育不全是威利氏環一個並不罕見的先天變異。從血管造影術和驗屍報告獲得的資料顯示，此先天變異發生率是 1-13%。在頸動脈閉塞的病例中發現，作爲威利氏環的一個缺陷部分，A1 段發育不全會導致大腦半球缺血梗塞。 解剖上， ACA 的 A1 段不僅是一條主要循環通路，也是供應下丘腦、中隔許多穿透枝 striatal 動脈的來源。在沒有頸動脈閉塞時，我們想要知道 A1 段發育不全是否是一個腦中風獨立的危險因子。

目前， A1 發育不全在磁震造影血管攝影術可被檢查出來。 擴散權重影像 (DWI)在第一個小時之內可以偵測出對應的腦缺血損害，使正確的臨床與放射學交互配合映證成爲可能。本研究是一個分析具 A1 段發育不全之腦梗塞，其形態學和病因的綜合研究.

方法

從2005年1月到2006年9月，我們連續收集了280名(191名男性，89名女性)病患，平均年齡66.9歲(範圍36-88)，因急性神經學局部症狀缺損而住院於署立桃園醫院神經科病房。腦梗塞的診斷是根據神經學檢查對照大腦 MRI檢查的結果。在第1、15、30和60天記錄NIHSS。爲了要確定A1段發育不全是單一造成腦梗塞的原因，我們排除了內頸動脈大於70%狹窄、顱內中大腦動脈高度狹窄、威利氏環的其他變異、及創傷性頸動脈剝離引起腦梗塞的病人。

每個急性腦梗塞患者在中風發作72小時之內接受大腦MRI和血管造影術(1.5 Tesla)。大腦MRI和血管造影術的結果由一位放射科醫師判讀。 ACA A1段發育不全的診斷是根據A1段的直徑小於1毫米，或者缺乏A1段。急性腦梗塞亞型分類是根據TOAST標準。每個受試者皆做了心電圖和經胸心臟超音波掃瞄。頸動脈超音波在住院後72小時之內完成。控制組則是從偏頭痛門診病患中收集，在完成腦梗塞危險因子調查以後，以年齡、性別及血管風險因子作爲配對因子而選擇了190位控制組(90名爲女性;年歲68.2±15.2年，範圍30-88)。

結果

A1 段發育不全在 49 個患者中被診斷，整體發生率是 17.5%，顯著高於控制組(4.3%; n=12; p=0.023)。在排除大於 70%內頸動脈狹窄(n = 4)、顱內 MCA 高度狹窄(n = 2)和威利氏環其他變異(n = 2)後，剩餘的 42 名患者分析了缺血損傷的模式。

A1 段發育不全在左側發生率較高 (R：L = 14：28)。其梗塞的位置以同側大腦半球爲主，特別是在 striatum (76.2%，n=38)。根據 TOAST 標準，A1 段發育不全以小動脈阻塞爲主(83.3%)(n=35)，3.22%歸於心因性栓塞(n=2)， 9.52%大動脈動脈粥樣硬化(n=4)，和 2.08%爲未確定病因(n=1)。A1 段發育不全患者(第 1、15、30、60 天的平均 NIHSS 分數(分別爲: 8.8±2.4， 6.8±2.1， 5.8±1.9，3.8±1.2)低於所有 280 個病患的平均(15.8 ±5.6，p=0.03;12.8±4.1，p=0.02;10.8 ±3，p=0.02;9.8±3.2，p=0.01)。近一半 A1 發育不全患者以暫時性腦缺血發作(TIA)表現(47.6%， n = 20)。其他(n = 22)

是輕度 lacunar 中風，包括純運動障礙(n=4)，純感覺障礙(n=6)，感覺運動障礙(n=11)和動動失調偏癱(n=1)。而整體的 TIA 頻率只有 17.1%(n=48，p=0.03)。

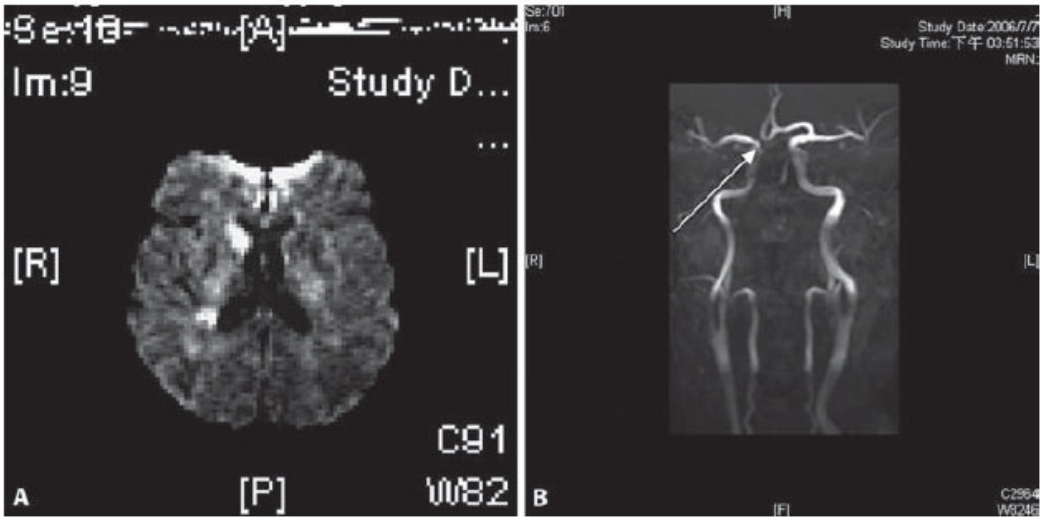
討論

我們發現腦梗塞的形態學在有 A1 段發育不全患者與 A1 段發育不全以同側大腦半球梗塞爲主，特別是在 striatum 之內。腦梗塞子型以小動脈阻塞爲主,其 NIHSS 分數較低。可能的原因是 A1 段發育不全削弱了側支循環，使 striatum 的穿透小動脈較脆弱，容易受到上游低血流量傷害。有學者認爲在側支循環不足時，在 striatum 的血栓栓塞清除率較差。

我們觀察到 A1 段發育不全具較低的 NIHSS 分數，與過去對於 CA 梗塞的報告接近。我們的病人近一半有以 TIA 爲主, 其他則以 lacunar 症候群爲主，主要是感覺運動障礙(n=21)。 根據上述的觀察，我們定義 A1 段發育不全症候群是 A1 段發育不全對側之可容忍的感覺運動障礙。其他報告的不同見解來自對威利氏環臨床意義的解釋不同。有人認爲如果其他主要側支循環存在，A1 段發育不全也許沒有臨床意義，也有人建議 A1 發育不全是無症狀的，除非合併對側 ICA 狹窄。 Schomer 等提議後交通動脈發育不全才是腦梗塞之危險因子，而非 A1 段發育不全。我們的結果顯示，在沒有 ICA 高度狹窄時，A1 發育不全也可能是一個腦梗塞獨立的危險因子。

這個研究的可能缺陷來自於 MRI 血管造影術對鑑別診斷 A1 段發育不全與阻塞是困難的；研究樣本相對地較小(n = 280)；以及 A1 段發育不全發生頻率並不高。需要更大規模的研究來驗證我們的研究結果。

圖:A1 段發育不全合併同側 striatum 梗塞



磷酸双酯酶基因對正常血壓之年輕型缺血性中風的影響

林秀芬（高雄市立小港醫院(委託高雄醫學大學經營)神經內科主治醫師）

第十屆杜世彬博士紀念論文獎第三名，論文發表於 *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2007; 5(2): 436-438.

背景與目的

目前有許多證據顯示，基因在中風的致病過程中，佔有不輕的地位，但哪些是真正造成中風的可能基因，仍然未知。有別於過去病因推論方式找候選基因（candidate genes），近年來，藉由 genome-wide scan，冰島的腦中風基因小組研究指出，控制磷酸双酯酶 4D(PED4D)的基因與缺血性腦中風有關。雖然已有許多研究針對不同種族，再次證實這個受人矚目的發現，但絕大部分以老年型中風爲研究對象。因此，我們進行此研究，來評估台灣族群中，PED4D 基因與年輕型缺血性中風的相關性。

研究材料及方法

共有 190 位 15-45 歲之年輕型缺血性中風患者爲個案組進行研究，並有 211 位年齡相仿的控制組。Genotyping 方面，則對位在 PDE4D 基因 5’端的四個 SNPs 作研究 (分別爲 SNP45、SNP56、SNP83 及 SNP87)，並組成 haplotypes，來檢視此基因對年輕型缺血性中風的影響。

結果

SNP45 在台灣族群爲單型性(monomorphic)分布；SNP56 在個案組中之 T allele 的分布高於控制組(P=0.0086)，在控制相關的共變數後，仍有 1.48 倍危險性(P=0.037)，尤其在非高血壓的 subgroup analysis, 此危險性更高：約有 1.66 倍危險性(P=0.02)；SNP83 及 SNP87 則未見有相關性。在中風亞型分析方面，對於心因性缺血性中風而言，SNP56 也具有 2.91 倍的危險性(P=0.0070)。Haplotype 分析方面並未見到更明顯的關聯性。

結論

從本研究結果可知，PDE4D 爲年輕型缺血性中風的危險基因，但僅限於非高血壓的中風族群。

以人類基因重組顆粒球聚落刺激因子(G-CSF)治療急性缺血性腦中風病人

徐偉成（中國醫藥大學神經精神醫學中心主任）

2008年李悌愷教授優秀論文獎，論文發表於 *CMAJ* 2006;174:927-33.

腦中風目前是十大死亡原因中之第三位，然而腦中風的主要原因為腦中不同部位的血管栓塞或硬化阻塞，進而產生突發性肢體偏癱、失語、手腳麻木等不同程度之神經功能喪失。目前的治療方式，在急性期施以抗凝血劑、抗血小板凝集劑，甚至血栓溶解劑等藥物治療，慢性期則以復健及其他預防性保守療法為主，疾病的預後不佳，多半為行動不便，需家人照料，造成社會及國家資源的耗損。

腦中風的原因是腦血管阻塞後神經細胞快速死亡，而死亡之神經細胞及血管內皮細胞無法再生及修補，導致神經功能喪失。因此，近年來有許多學者研究在中風的動物身上植入外來的幹細胞（Stem cell），例如骨髓中胚層幹細胞、臍帶血幹細胞、甚至是胚胎幹細胞等。每位學者都發現幹細胞不僅能讓中風鼠之神經功能部份回復，且植入的幹細胞可分化成神經細胞及血管內皮細胞，此種治療方式對未來腦中風及神經退化性疾病帶來一線曙光。雖然此種治療方式非常好，但是其缺點是需要具侵犯性的手術過程來植入幹細胞。

多年來在臨床上治療白血球缺少症的藥物—Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF)，是一種細胞驅動物質（cytokines），經基因工程的方法將其大量製造，注入人體後可使骨髓中之造血幹細胞移動至周邊血液中，並促使幹細胞分化成各種組織的成熟細胞，因此 G-CSF 也常被運用於骨髓移植後的合併用藥。另外 G-CSF 在低劑量時（5 μg/kg）有抗發炎之效果，所以臨床上曾針對敗血症治療，有非常好的療效。正因為此藥物已在臨床上使用多年，故其安全性是值得肯定的。

近年來已有文章指出，在中風老鼠之模式由皮下注射 G-CSF，發現中風老鼠功能有明顯回復，其理論為 G-CSF 具有神經保護功能。本研究主要是利用 G-CSF 本身可使骨髓內的造血幹細胞增生並移行至血液中，經衛生署核准進行人體試驗，受試者為 35 至 75 歲之成年人，於腦中風七日內入院，磁振造影顯示為中大腦動脈區域血管分佈(M1 和 M2 位置)之梗塞者，並且其 NIHSS (NIH Stroke Scale)在 9 至 20 分的範圍內。合乎上述條件者，接受連續五日，每日 G-CSF 之靜脈注射。住院期間每二日抽血追蹤生化、血液檢查，及 MRI 追蹤腦血流的狀況，另外做 CT-PET 觀查 FDG 之代謝狀況，再利用 NIHSS、ESS、EMS 及 BI 來評估臨床神經功能恢復程度。

經人體試驗追蹤評估 12 個月結果，整體試驗的過程及後續追蹤結果顯示治療是安全及可行的，治療組較對照組的臨床神經功能評估指標(NIHSS：59%比 36%，ESS：33%比 20%，EMS：106 比 58%，BI：120%比 60%)分數進步達 5 分以上，FDG-PET 結果也顯示葡萄糖代謝功能亦有進步情形，且病患主訴日常生活執行上有明顯改善。

腺苷酸 A_{2A} 接受器催動劑 CGS21680 減緩蜘蛛膜下腔出血引發的腦血管痙攣

林志隆（高雄醫學大學附設醫院神經外科主治醫師）

2008 年高明見教授及腦血管疾病防治基金會優秀論文獎，論文發表於 *J Neurosurg* 2007;106:436-441.

目的

雖然蜘蛛膜下腔出血後的腦血管痙攣已被提出討論超過 50 年，但它仍是造成顱內動脈瘤破裂蜘蛛膜下腔出血最大的併發症。因爲目前仍無對於腦血管痙攣的適當治療方法，因此造成腦血管痙攣的病理機轉仍需要更進一步的實驗來證實。內皮依賴性血管擴張異常存在於蜘蛛膜下腔出血後痙攣的腦血管，可能導因於缺乏內皮性一氧化氮合成酶(endothelial nitric oxide, eNOS)或增加誘發性一氧化氮合成酶(inducible NOS, iNOS)的製造或活性。腺苷酸 A_2 接受器被指出在很多組織的血管擴張反應上有重要的角色；愈來愈多的證據顯示，A_{2A} 接受器催動劑會增加人類及豬動脈內皮細胞 NO 的製造，而導致血管擴張。我們設計以腺苷酸 A_{2A} 接受器催動劑(2(4-[2-carboxyethyl]phenyl)ethylamino)-5’-N-thylcarboxamidoad-enosine (CGS 21680) 用於預防大鼠蜘蛛膜下腔出血後的腦血管痙攣。

方法

本研究使用一次出血的實驗性蜘蛛膜下腔出血，從大鼠尾動脈抽出 0.3 毫升無加 heparin 的自體血，打入腦大孔池。在引發蜘蛛膜下腔出血後 5 分鐘與 24 小時，腹腔內注射 CGS 21680 或賦形藥物，腦血管痙攣的程度以次出血後第二天的基底動脈橫切面平均面積來評估。爲了釐清腺苷酸 A_{2A} 接受器催動劑治療蜘蛛膜下腔出血後腦血管痙攣的可能機轉，我們也檢查及分析 eNOS 及 iNOS 的 mRNA 及蛋白質於基底動脈的表現。

結果

在灌注固定之前，正常控制組與治療組其生理測量數據皆無有意義的差別。與正常控制組相比較，基底動脈的截面積在蜘蛛膜下腔出血組及蜘蛛膜下腔出血加上賦形藥物組的動物分別減少 17%及 22%（*P* 值小於 0.01），CGS21680 治療組因蜘蛛膜下腔出血所引發的截面積則增加了 5%。CGS21680 治療組之基底動脈截面積與蜘蛛膜下腔出血組或蜘蛛膜下腔出血加上賦形藥物組之截面積有統計學上的差異（*P* 值分別小於 0.05 與 0.005）。CGS21680 治療組與正常控制組相比較無統計學上的差異。在蜘蛛膜下腔出血後 iNOS 及 eNOS 分別爲 up-regulated 及 down-regulated，CGS21680 可以回復 eNOS 與 iNOS 的表現。

討論

內皮細胞製造及釋出的有血管活性能力之物質在調整血管張力上扮演一個重要的角色。這裡面最重要的是內皮衍生性擴張因子(endothelium-derived relaxing factor (EDRF))。進一步的研究發現 EDRF 是 NO 或與 NO 極相似的物質。NOS 的三種異酵素包括 neuronal NOS (nNOS), inducible NOS (iNOS)及 endothelial NOS (eNOS)。雖然 eNOS 常被稱爲 NOS 的構造性異酵素(constitutive isoform of NOS)，但在許多不同刺激與處理的病理情況下，內皮細胞的 eNOS 基因表現程度可增加或減少。Hino 等人指出在蜘蛛膜下腔出血後 NOS 的製造或活性下降，很可能是因爲蜘蛛膜下腔出血後痙攣的血管缺乏 eNOS 所造成。在大鼠蜘蛛膜下腔出血後腦血管痙攣的腦有

nitrotyrosine 的存在，意謂有大量 NO 的產生。在壓力情況下，大量 NO 製造與 iNOS 的表現有相關。以選擇性 iNOS 抑制劑 aminoguanidine 前治療可減緩蜘蛛膜下腔出血後的腦血管痙攣。NO 對於血管的作用取決於釋出的 NO 是否是生理性的調控。

我們的這個實驗發現蜘蛛膜下腔出血後 iNOS mRA 及蛋白質明顯上升。研究指出在蜘蛛膜下腔出血後 iNOS 在腦血管的平滑肌內細胞，內皮細胞、動脈外膜細胞與神經膠質網被誘發出來。甚者，抑制 iNOS 可以減緩蜘蛛膜下腔出血後的腦血管痙攣，意謂著 iNOS 在蜘蛛膜下腔出血後的腦血管痙攣扮演重要角色。從本研究發現，CGS21680 治療可以有效減少蜘蛛膜下腔出血引發的 iNOS mRNA 表現增加，可能是經由其抗氧化的特性作用於蜘蛛膜下腔出血後 iNOS mRNA 增加的表現。

結論

這是第一個證據顯示腺苷酸 A_{2A} 接受器催動劑可以減緩蜘蛛膜下腔出血後的腦血管痙攣，腺苷酸 A_{2A} 接受器催動劑不只可回復蜘蛛膜下腔出血後 eNOS 的下降，且可抑制 iNOS 的過度表現，因此其抗腦血管痙攣是完全的。此結果更顯示出 iNOS 及 eNOS 在蜘蛛膜下腔出血後腦血管痙攣所扮演的重要角色。腺苷酸 A_{2A} 接受器催動劑是將來研究治療蜘蛛膜下腔出血後腦血管痙攣的一個新方向，值得更進一步探討。在大鼠蜘蛛膜下腔出血動物模式的腦血管痙攣期相對地比人類早，儘管如此，這種動物模式仍可適用於治療方法的篩選及分子生化學的研究。CGS21680 將來可用在它種動物來測試其減緩蜘蛛膜下腔出血後腦血管痙攣的效果。

抗凝血製劑 Warfarin 的藥物基因學對臨床決策的影響

彭勁翰（壢新醫院急重症醫學部醫師）
陳右緯（壢新醫院神經內科主任）

抗凝血製劑 warfarin 已在心血管及腦血管領域被廣泛地使用。但是由於 warfarin 的吸收及代謝在不同病患之間存在極大的差異，且治療區間非常狹窄(建議之 INR 通常爲 2~3 倍)，因此處方時極具難度。尤其在初期使用時，爲了達到安全的有效濃度，病患需要時常往返醫院以監測凝血時間及調整劑量。

基因醫學及分子生物學相關研究已証實，基因型的變異會影響藥物的吸收、代謝及療效。因此抗凝血製劑 warfarin 的使用，除了正確的病患衛教及密集的血液監測之外，相關的基因研究成果已經可以協助在藥物起始及維持劑量的臨床決策。 Warfarin 代謝相關的 Cytochrome P-450 2C9(CYP2C9)及 Vitamin K epoxide reductase complex 1(VKORC1)兩種酶的基因多形性，已被美國食品及藥物管制局認可會影響 warfarin 的初始劑量，並於 2007 年八月加註於藥品仿單中。

CYP2C9 負責 Warfarin 之代謝清除，不同的對偶基因型分別是 CYP2C9*1, *2, *3, *5，較常見的對偶基因組合包括 *1*1(wild type, 70%)、*1*2(19%)、*1*3(9%)、*2*2(0.5%)、*2*3(1%)。VKORC1 於西元 2004 年被發現，則負責將 Vitamin K-epoxide 還原爲具有活性的 Vitamin K，進而協助合成凝血因子 II、VII、IX 及 X，這是體內 Vitamin K 再循環中的速率決定步驟。基因變異型爲 A 及 B (non-A)。

爲了瞭解 CYP2C9 及 VKORC1 的基因變異對 warfarin 起始治療的影響，Schwarz 等人收集了 297 位使用 warfarin 的病人，將其依 CYP2C9 的基因型(CYP2C9*1, *2, *3)及 VKORC1 的對偶基因 halotypes (A, non-A)分組，以其達到目標治療區間(INR>2)及超過目標治療區間(INR>4)所需花費的時間來做比較。結果發現具有不同 VKORC1 對偶基因型的病患達到 INR>2 及 INR>4 的治療時間有顯著差異。A/A, non-A/A, non-A/non-A 到達 INR>2 所需時間之中位數分別爲 7, 11, 15 天(P=0.02)；而達到 INR>4 所需時間之中位數爲 17, 20, 23 天(P=0.003)。而 CYP2C9 的基因型只對 INR>4 所需時間有統計學上的意義(P=0.03)；對於 INR>2 所需時間並無明顯差異(P=0.57)。具有 CYP2C9*2, CYP2C9*3 對偶基因者比沒有此基因型者較快達到 INR>4。

VKORC1 對偶基因 A 對病患所需之 warfarin 維持劑量也有顯著影響。A/A, non-A/A, non-A/non-A 基因型之病患投藥四週後所需的每日劑量分別爲 3.66±2.07, 4.45±2.06, 5.68±2.26 mg (P<0.001)。相同的情形也可見於 CYP2C9 之基因變異型患者：CYP2C9 (*2*2, *2*3 or *3*3) 、 (*1*2 or *1*3)及(*1*1)所需之每日劑量分別爲 3.36±1.58, 4.25±2.36, 5.18±2.20 mg (P=0.005)。統整本次試驗的結論，在開始 warfarin 治療的初期，VKORC1 對偶基因的影響是大於 CYP2C9 的基因型。

運用相關的成果發展出的藥物基因規則系統(pharmacogenetic algorithm)，已經證實較臨床規則系統及固定劑量法（每日 5mg）更能幫助醫師篩選出維持劑量較爲極端（每週劑量<21mg 或>49mg）的病患，減少調整劑量的時間。在《新英格蘭醫學期刊》(NEJM)發表該成果的 IWPC (International Warfarin Pharmacogenetics Consortium)已將該公式放在 http://www.warfarindosing.org 網站上。不過使用者要在該網站上得出建議劑量前，必須先輸入病患的 CYP2C9 及 VKORC1

基因型。如此臨床醫師在處方 warfarin 之前，可以先藉由患者之基因型，決定最適合病患之起始及維持劑量，不但可以盡早協助病人達到預防效果，也可避免大出血之副作用。

參考文獻:

1. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, Li C, Dudek SM, Frye-Anderson A, Kim RB, Roden DM, Stein CM. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med.* 2008:10; 999-1008.
2. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Estimation of warfarin dose with clinical abd pharmacogenetic data. *N Eng J Med.* 2009;360:753-64.
3. Carlquist JF, Horne BD, Muhlestein JB, et al. Genotypes of the cytochrome p450 isoform, CYP2C9, and the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 conjointly determine stable warfarin dose: a prospective study. *J Thromb Thrombolysis.* 2006;22:191-7.
4. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood.* 2005;106:2329-33.
5. Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA, et al. Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans. *Pharmacogenet Genomics.* 2006;16:101-10

今天不談腦中風醫療費用？

曾美君（國立中山大學企管系教授）

去年九月下旬，在維也納舉行的世界腦中風大會(World Stroke Congress)上，任職 Duke 大學的 Dr. David Matchar 應邀主持「醫療經濟」的討論議題，並以 Promoting "Cost Aware" Clinical Practice and Policy 爲題演講。林慧娟醫師聽完演講後好奇問我：「妳學管理經濟，爲何不曾在會訊上討論腦中風的醫療成本或費用這類議題呢？」

也許心裡頭有這個疑問的不只是林醫師，還包括我的老師。Matchar 教授（內科醫師）是我在 Duke 大學研究進修的良師(mentor)，在我們一起整理構思中的腦中風研究藍圖時，他曾提醒我進一步探討醫療費用。當下我回應「我不想談醫療費用」，他愣住了。我趕緊補充說明：我們可以考慮政策對（健保）預算造成的衝擊(budget impact)，但是研究醫療費用本身的意義不大。我個人至今仍然是持這種觀點。

在進一步說明之前，我先交代一點背景。猶記得當年剛接觸腦中風研究時，對醫療費用的研究議題深感興趣，更自認爲應該當仁不讓，因此動手檢視腦中風的住院費用(1)。然而，等我接觸腦更多腦中風研究之後，我有全新的理解。

無庸置疑，腦中風的醫療負擔很大。對患者以及家屬而言，相關的非直接成本(indirect cost)更是可觀，某些嚴重的腦中風病人甚至覺得生不如死。對整體社會而言，醫療費用只是整個疾病負擔的一小部份。但是想要比較精確地估算包含非直接成本在內的疾病負擔,，恐怕是困難到令人卻步的理想。

換個角度想，也許有人認爲如果能將腦中風的醫療費用這一部份研究透徹，可以讓政策制訂者正視腦中風的嚴重性，給予更多的醫療資源。我以爲這種想法是不切實際，也不一定符合公平正義。一般說來，各專科醫師站在本位看問題，自然會認爲其所面對的病人最重要，不免竭力爭取醫療資源，以便提供最好的照護。可是這樣的想法往往造成各科競用醫療資源，再怎麼富有的國家也無法支持這樣的醫療體系，遑論我國的健保了。

個人認爲，考量醫療資源的有效分配，不能光看腦中風的醫療費用，必須比較其他重大疾病（如心臟病、腎臟病、癌症等）的相關醫療費用，並斟酌其他因素（如國人的偏好或價值觀），才能決定所謂「合宜的」醫療資源配置。試想五口之家在規劃理財時，父母親豈能不顧老大與老三的情況，僅依老二的花費多寡來決定家庭收支的處置？英國 Dr. Peter Rothwell 深諳此道，他撰文爲腦中風爭取更多研究資源時(2)，找了心臟病與癌症當「對照組」，大大提升論述之說服力。

使用資源，理應當用則用，當省則省，醫療資源自然也不例外。可是不同利益關係人(stakeholders)對「什麼是應當」的看法分歧，短期內要影響臨床作業可能是夢想。所幸近年來許多國家開始重視各種醫療處置的經濟評估(economic evaluation)，冀望透過此舉把資源用在刀口上，提升醫療照護的價值(value)。簡單來講，經濟評估就是衡量得失，「得」是成效，「失」是耗用的資源。不過，得失的衡量需要許多不容易取得或不容易衡量的資料，目前理論與應用之間還有頗大的落差。

Matchar 教授演講中提到，美國胸腔醫學會（American College of Chest Physicians，簡稱 ACCP）在 2005 年成立任務小組，推動將資源使用的考量納入臨床指引(clinical guidelines)裡。換言之，臨床指引不只是考慮藥物或醫療處置是否有療效，也需兼顧經濟面（成本或費用）的考量。舉例來說，這種“resource aware guidelines”的精神，反應在 ACCP 的臨床指引上，其說明為：“The grading of this recommendation as weak rather than strong reflects a consideration of not only the tradeoff between the advantages and disadvantages of the intervention as reflected in its effects on clinical outcomes, but also the implications in terms of resource use (costs) in a representative group of countries.”(3)

我們應該不惜代價蒐集更精確的數據來進行各種醫療處置的經濟評估嗎？這樣做恐怕效果有限，而且蒐集資料本身就需要耗用掉不少寶貴的資源。我的想法是，與其錙銖必較每一單位品質調整生命年數(Quality Adjusted Life Year，一般簡稱 QALY)值得花費多少醫療資源，不如將沒有意義的檢查或沒有效果的治療（不管花費高不高）全數刪除。同時，戮力預防腦中風的發生。尤其，控制腦中風的危險因子，可以同時預防許多心血管疾病，甚至糖尿病，是十分經濟的作法！

參考文獻

1. Chang KC, Tseng MC. Costs of acute care of first-ever ischemic stroke in Taiwan. *Stroke*. 2003;34:e219-21.
2. Rothwell PM. The high cost of not funding stroke research: a comparison with heart disease and cancer. *Lancet*. 2001;357:1612-6.
3. Matchar DB, Mark DB. Strategies for incorporating resource allocation and economic considerations: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):132S-40S.

對於會訊上的文章，如有任何問題或指教，歡迎使用學會網站討論區，留下您寶貴的意見。

台灣腦中風學會網址：www.stroke.org.tw