暴風雨前的“不”寧靜 - TIA 之緊急治療

陳右緯　(壢新醫院、台大醫院神經科主治醫師)

罹患「短暫性腦缺血發作」〈Transient Ischemic Attack, TIA〉的病人，在一週內發生腦梗塞的機率可高達百分之十。若能有效減少這群病患腦梗塞的發生率，應該是非常有經濟效益的事。根據一篇在 Lancet 期刊發表的臨床研究〈EXPRESS study〉(1)，其結果是令人鼓舞的。這是一個在英國牛津地區，附屬於 Oxford Vascular Study (OXVASC)的前瞻性研究。本研究分爲兩期；研究團隊在第一期初建立了一個提供基層醫師轉介 TIA 或輕度中風病患的特別門診。第二期的重大差異在於取消了特別門診的預約制度，改採隨到隨服務的方式。如此可將病人由基層醫師轉診至特別門診治療的中數(median)時間由第一期的三天縮短爲第二期的小於一天。其結果是將 TIA 病患三個月內的中風發生率由第一期的 10.3%，大幅減少爲第二期的 2.1%(p=0.0001)。統計起來，第一期病患由發病至服用藥物的中數時間爲二十天，而在第二期則爲一天。兩期的治療差異在於第二期病患有較多人服用雙重抗血小板劑(Aspirin 及 Clopidogrel)、降血脂劑、及一種以上的降血壓藥物等。作者的結論是儘快評估 TIA 病患並投予相關的預防性藥物，可大幅減少三個月內發生中風的相對危險率達 80%。

筆者看了 EXPRESS 兩期的藥物比較後，產生了兩個疑問。第一是降血壓藥物的使用時機：在 TIA 和輕度中風急性期使用降血壓藥物和一般“在腦缺血性中風一至二週內勿積極控制血壓”的觀念有所牴觸。在美國的 National Stroke Association 的 TIA 治療指引(2)中同樣也提到“ It is usually advisable to wait 7 to 14 days before starting blood pressure-lowering medication”。於 Lancet 本文中並未提及發病後降血壓藥物的使用時間。

第二是抗血小板藥物的使用。EXPRESS 研究設計爲如果病患接受評估時未超過發病 48 小時，先立即給予 loading dose Aspirin300mg 及 Clopidogrel 300mg，之後再處方長期 Aspirin 75 mg/day 及一個月的 Clopidogrel 75 mg/day。第二期病患有 49%接受此合併療法，而第一期病患只有 10%。筆者的疑問在於，根據 MATCH(3)及 CHARISMA(4)等研究報告，合併療法和單獨使用 Clopidogrel 或 Aspirin 相比，合併療法並未具有顯著降低心血管事件發生率的效果，而且都合併較高的出血副作用。EXPRESS study 的作者雖然宣稱嚴重出血的風險極低，未來還需要更多正面的證據來支持此療法。我想目前還是遵循腦中風學會的治療指引吧!

本篇另外一個有趣的發現是第二期接受頸動脈手術的病患，在一週內施行的比例爲 40%，而第一期病患則爲零。對於高度狹窄的內頸動脈施行內膜刮除術已經證實可以改善病患的預後，但是對於開刀的時機則有不同的見解。根據 Rothwell 等人對於 European Carotid

Surgery Trial (ECST) 及 North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCENT) 中病患的再分析發現，手術的預防效益隨著症狀發生後手術的時間延遲而遞減(5)。甚至在 50-69%狹窄程度的病患，症狀發生十二週後再進行手術的話，追蹤下來已不具腦中風的預防效果。Rothwell 等人建議應該儘快在兩週內對於適當的病患進行手術。EXPRESS 的發現也呼應了這個觀點。

臨床醫師總是希望能有個臨床量表可以幫助我們將有限的資源和心力投注在高危險群的病人身上。綜合美國的 California score 及英國的 ABCD score，Johnston 及 Rothwell 等學者合作提倡 $ABCD^2$ score 的運用(6)。這個針對 TIA 患者的中風危險量表包含了五個元素: **A**ge (≧六十五歲計一分)、**B**lood pressure (≧140/90 mmHg 計一分)、**C**linical feature (單側無力計二分，語言障礙未合併無力計一分)，**D**uration(持續時間≧六十分鐘計二分、10~59 分鐘計一分)，**D**iabetes (糖尿病患者計一分)。加總計分後，可將病人按照危險程度分級，四十八小時內的中風機率爲: 高危險群 (6-7 分): 8.1%；中危險群 (4-5 分): 4.1%；低危險群 (0-3 分): 1.0%。

綜合以上的報告，處理 TIA 病患首重儘速治療，不論是藥物的投予或手術的施行。這必須透過對一般民眾的教育宣導及加強中風治療中心與基層醫師的合作。臨床醫師可利用 $ABCD^2$ score 作爲處理 TIA 病患或決定是否讓病人住院的參考。

參考文獻

1. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432-42.
2. Johnston SC, Nguyen-Huynh MN, Schwarz ME, et al. National Stroke Association guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Ann Neurol* 2006;60:301-13.
3. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-7.
4. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
5. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-24.
6. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007;369:283-92.

神經科醫師在腦中風治療扮演的角色

張谷州　（高雄長庚醫院神經內科系腦血管科主治醫師及助理教授、出院準備服務中心主任）

隨機對照的大型人體試驗提供了腦中風治療的最重要依據，diagnosis and adios 已經不再是腦中風治療的情境。腦中風治療的醫師已經由 know everything but do nothing 蛻變成 know everything but do everything too late。

目前 IV rt-PA 是唯一能改善腦梗塞的治療；爲求普遍，須廣由各院所醫師執行；因爲緊急，無床位不能是限制執行 IV rt-PA 治療的藉口；緊急送醫的障礙也必須克服。但，神經科醫師治療的意願才是幫助病人的最重要因素。此項治療在台灣施行三年後，應有檢討的空間。而台灣腦中風學會推動的腦中風中心架構，應可助於此治療的落實。

腦梗塞後，急性住院期間約 10%惡化，每年約 10%再中風、5-10%死亡，病後 10-20%需要長期照護。腦梗塞後，控制危險因子，藥物預防再梗塞，減少生活上他人照顧的需求，減少心臟、肝臟、腎臟及失智等併發症是腦中風治療的策略。神經內科專科醫師訓練項目，急需要加強此些項目的訓練時數規定。

腦梗塞後，須考量恢復的機會而做不同的安排：1. 輕度殘障的病人，預防再發以及適度的復健，以求最佳的復原狀態。在台灣，頸部動脈狹窄的病人案例不多，哪些病人應適合進行頸部超音波檢查，可能需要從嚴考量。而且，判定頸部動脈狹窄的標準，B mode 變異太大，velocity 應該才是主要判別的依據。此外，手術或置放頸部動脈支架的價值也應檢討。2. 中度殘障的病人，應避免併發症、再發，以及合適的輔具以減少依賴他人的程度；復健的效果應討論；積極進行出院前的準備與後續照顧的安排。3. 嚴重者，死亡率甚高，保守治療，協助安排後續照顧，及安排死亡前的安寧照顧。重症加護病房的需求應檢討，神經內科專科醫師訓練項目，急需要加強此些項目的訓練時數規定。

醫學中心的神經科醫師應積極尋求更新更好的治療，並鼓勵病人貢獻於治療研究；區域醫院的神經科醫師應努力執行緊急的治療；社區醫院的神經科醫師應積極介入高危險群的腦中風防治，並澄清腦梗塞不一定伴隨神經缺損的觀念，即 silent infarction 也有值得重視的臨床意義。

實做上，治療可控制的危險因子：例如，血壓 130-140/80-90 mmHg，HbA1c 小於 7，總膽固醇低於 160 mg/dL，LDL 低於 100 mg/dL，TG 低於 200 mg/dL，減重，戒煙，及使用抗血小板藥物等，才能減少腦梗塞的威脅。這些治療效果應追蹤，治療的副作用更應嚴密注

意，尤其腸胃道出血可能是最常見的腦中風治療副作用。

新近研究顯示，自發性大腦出血不建議手術治療，嚴重病人不執行插管，不入住 ICU，不給予 mannitol，研究架構下執行 craniectomy。但，積極治療阻塞的血管：如，MERCI（器械性血管內栓子移除術）及動脈血栓溶解治療，治療靜脈栓塞，縮短住院日數，及協助出院等，顯示腦中風治療的觀念仍持續演進。此些演進對台灣腦中風治療的衝擊應及早因應，台灣腦中風學會持續的更正中文版治療準則是很重要的因應過程，將協助神經科醫師引領醫療人員及病人建立正確的腦中風治療及防治觀念。

神經科醫師在長期照顧醫療中所扮演的角色

蘇哲能　(屏東民眾醫院副院長、神經科醫師)

在長期照護中心裡面，有關神經科的疾病約佔 60-70%，然而神經科的醫療服務是否提供相對的比例，這是值得探討的。在台灣的醫療體制中，長期照顧醫療可分爲幾個大項，包含老人照顧中心、安養院、養護中心、身心殘障中心及護理之家，都算是長照中心。前四者歸屬在內政部，後者隸屬於衛生署，但是這些長照中心的收案住民卻多所重疊，造成管理上的諸多缺失。

目前被送到各級長照中心的住民，並沒有經過一套很好的篩選系統來把關，不需要特別的程序，也不需醫療診斷，只要家屬及照顧中心雙方談妥可以接受，病人不反對或沒能力反對，就可以達成安置的契約。一般腦中風、頭部外傷、脊髓損傷、呼吸衰竭、嚴重關節炎、失智、失明或任何失能等都可能被送去安置。這其中是否需要適當的篩選是值得探討的。一般家屬常常會把老年失能認爲是一種不可逆的自然現象，行動逐漸緩慢、自我照顧能力變差、大小便失禁、言語表達異常，家人沒有能力照顧就會尋求安置到長照中心。若在安置之前沒經過完整的診斷或治療，對這些失能的住民來說是蠻可惜的，因爲其中很多是可以治療改善的。

很多失智是可以治療的，比如說水腦症、阿茲海默症、或是血管性失智症，都是可以經由適當的醫療來改善。但是，早期失智表現出的近期記憶障礙，常被正常的遠期記憶所遮掩，家屬或照顧者不容易在第一時間察覺，若沒有適時的治療，病情必將急速的走下坡。

另外因行動遲緩而被安置在長照中心者，這一類病人常常會被認爲只是衰老或是退化性關節炎，家屬把病患轉送到長照中心之前也爲了病患的行動問題求診很多內科、或是骨科，但是卻遺漏了神經科醫師，所得到的結果是沒辦法改善的關節炎、或者是衰老而已。但是，

另外的疾病如大腦多發隙洞性梗塞、前額大腦的邊緣性阻塞、多發性神經炎、大腦退化性疾病如巴金森式症以及小腦萎縮等卻可能被遺漏了。因爲病人慢慢的不良於行，等輾轉找到神經科時，都已經錯失治療的黃金時期，四肢已經攣縮變形了，病人只有一雙默默無助無奈的眼神看著醫護人員。另外、在失能的人口中，很多會伴隨著大小便失禁與吞嚥困難的問題，有些被開了冤枉刀後才發現是神經系統的疾病。

因此，在未來的醫療體系中，對於長期照護中心的住民收案與追蹤，似乎應該有一套完整的醫療篩檢與照顧系統，若沒有這樣的系統，很多早期的失智、中風、多發性神經炎、小腦萎縮的病人可能錯失了治療的黃金時間。

一般的安養院或長照中心裡面，約佔 60-70%的神經科相關疾病，最多的是腦中風、頭部外傷、脊椎損傷、巴金森氏症、失智症，以及漸凍人或者一些神經退化的疾病。但是，目前國內神經學界在長期照護這一塊領域的介入及論述並不多。目前的現況是，隨著各長期照護經營者的喜好，可以找任何一科的醫師來診治或篩檢，品質良莠幾乎無法掌握。所以這樣的制度還有很多成長改善的空間，希望台灣神經學學會在未來能多多關心這一領域。

完整中風照護模式

蔡松彥　(慈愛綜合醫院院長、神經科醫師)

腦血管疾病爲導致中老年人殘疾揮之不去的夢魘。根據統計，自 1957 年以來，台灣地區腦血管疾病死亡率隨著人口增加而平行增加，至 1972 年爲最高點，接著於 1977 年開始緩緩下降；截至 1999 年止，腦中風死亡率仍維持下降的趨勢。腦血管疾病的高死亡率不僅會嚴重影響國人健康及生活品質，更耗費大量的社會資源。

依健保局資料統計顯示，民國八十八年時，我國國民每年平均要看 14~15 次門診，遠超越世界其他先進國家，其中因腦血管疾病門診費用即超過 30 億，每分鐘平均花費 14,650 元，而因腦血管疾病而住院的醫療費用超過新台幣 44 億，住院的人數超過 55,000 人，住院件數超過 76,000 件，平均每 7 分鐘即有 1 人次住院。這些資料顯示腦中風以及其花費對台灣社會的高衝擊性，因此，如何建立一個良好的防治及照護策略是不容忽視的。

近年來個案管理在病患照護上漸趨普遍，它是一個以個案爲中心，並以達到成本控制與照護品質改善爲目標，希望個案能得到最合適的照護服務(CMSA, 2002)。傳統單純以疾病治療爲取向的醫療模式已無法因應個案多元化的健康需求，必須有更積極、有效的介入及管理。美國個案管理學會（Case Management Society of America, CMSA, 1996）對個案管理的

解釋爲「評估、計畫、執行、協調、監測及評值服務的合作過程，且透過溝通及可利用的資源來提升品質、達到經濟效益的結果，同時滿足個案個別的健康需求」。目前已有許多研究指出（Rudisill,1994; Smith,1994; Zander,1998），應用個案管理不但可以降低病患住院天數、降低醫療費用、提升服務滿意度，甚至可以預防出院後再入院的機會，進而有效的利用醫療資源。

一個完整健全的中風照護模式應包含疾病自然史的三段五級，也就是初段預防（健康促進、特殊保護）、次段預防(早期診斷和適當治療)、及末段預防(限制殘障及復健)，且照護服務必需兼顧個案生理-心理-社會三方面，強調以全人照護爲目標。在腦中風防治的不同照護模式，國外已有類似之應用研究：Odderson 等研究 121 位腦中風病患，發現在腦中風臨床路徑中的病人平均住院天數由 10.9 天減少爲 7.3 天($P<0.05$)，醫療費用減少 14.6%。如此不僅病患滿意度增加，醫護人員滿意度亦提升，且降低臨床變異(Odderson IR, McKenna BS, 1993)。國內亦有類似之研究：長庚醫院針對腦中風病人執行個案管理的結果，平均住院天數爲 9.7 天，醫療費用實驗組較對照組減少 11,482 元，且病患滿意度增加，達到顯著差異(廖美南，1997)。雖然種種研究皆顯示不論個案管理或臨床路徑會提升病患滿意度，但其相關應用研究仍未考量到高危險群的預防。另外，本院於民國 94 年西螺大橋文化節進行中風危險指數分析及公教人員的腦血管疾病篩檢，結果發現：787 位一般民眾中約有 30％以上屬於中度以上之中風危險群，並且對中風有錯誤的認知；178 位公教人員雖然僅有 17％爲中度以上之中風危險群，但其疾病自知率遠低於檢驗異常率，表示大多數人對自身的健康狀況並不瞭解。

本院於民國 92 年開始執行衛生署國民健康局委託之「中風防治中心先驅性計畫」，目的爲結合醫療機構及地方資源，建立從預防宣導、教育、篩檢、跨科別整合治療到復健之完整性、全面性防治網絡爲目標的中風防治中心，以發展中風照護服務模式，提升中風防治服務品質。此計畫以一般民眾爲主要研究族群，進行中風初級預防研究，除了提供中風篩檢檢查外，並提供個案（健康者、高危險群、已中風者）個人化之健康管理服務，包含全面性身體健康評估、衛教介入（預防衛教、疾病衛教）、健康諮詢、定期追蹤、覆檢及提醒（年節之健康提醒、電話關懷），並提供全面性評估後之個人健康問題改善建議，希望能提升個案對中風的正確認知、對自身健康或疾病狀況的瞭解，協助個案監控自身健康或疾病狀態，藉以讓個案將良好的生活行爲日常化，最終達到預防中風之目標。

本計畫經由個管師的持續性介入及追蹤後，發現衛教半年後，個案的運動習慣、對腦中風的認知增加，自我照護行爲、自我效能行爲皆呈現改善的趨勢，收縮壓與舒張壓下降，血糖的控制在一年半後下降幅度仍可達到統計學上的意義，介入一年半後低密度脂蛋白及高密度脂蛋白皆有顯著改善。

綜合以上許多的研究報告及結果顯示，若能將中風各階段之個案管理模式進行整合，建立一個全人式的中風健康（個案）管理模式，從健康族群、高危險族群、中風族群，依不同階段、不同的需求，給予不同的個人化服務，包含預防、篩檢、診斷、治療、安養（居家照護）、及社會福利服務等等，再更進一步整合相關醫療資源、建立良好的防治網絡，將會使中風個案管理模式更臻完善。

中風患者的成效測量—生活品質

林佩欣　(長庚大學物理治療學系暨復健科學研究所助理教授)

目前爲止，大部分的中風成效評量工具仍著重於神經學症狀、生理功能或日常生活功能等的預後，例如 Rankin scale、巴氏量表等。然而，患者中風受損的部份常是多層面性的，生理、心理、角色扮演、以及社交能力等功能皆受到影響。生理狀況的測量只能代表部分或中介的(intermediate)醫療成效，並非影響患者整體生活情形的最終成效。基於這些理由，近期受重視的「生活品質」評估便成爲評量中風患者預後不可缺的病人主觀感受及多向度的 (multidimensional)一種測量工具。

「生活品質」這個概念最早是由亞理斯多德(Aristotle)提出，他由「快樂（happiness）」的角度切入，認爲快樂是上帝所恩賜，是一種貞潔的心靈活動，因此快樂的人可以活得好，事情也做得順利(1)。從研究的角度來看，心理學家及社會學家早已涉入相關的研究，常使用的詞彙爲「幸福感（well-being）」、「主觀幸福感（subjective well-being）」、「心理幸福感（psychological well-being）」、「快樂（happiness）」、「生活滿意度（life satisfaction）」等(1)。世界衛生組織對生活品質的定義是:「生活品質是指個人在所生活的文化價值體系中的感受程度，這種感受與個人的目標、期望、標準、關心等方面有關。它包括一個人在生理健康、心理狀態、獨立程度、社會關係、個人信念以及環境等六大方面的主觀感受」(2)。簡言之，生活品質不外是從個人主觀認知的層面、正負向的情緒、和身心健康的角度來評估整體的生活情形。

生活品質評估可分爲「整體性生活品質（global QOL）」和「與健康相關生活品質（health-related QOL）」兩種。一般生活品質強調個人在所處的環境中，對一般廣泛性的生活各方面之滿意度；此部份常是由個人的主觀感受來評斷。健康相關生活品質則強調因爲疾病、意外或治療所導致個人身體功能改變，進而影響個體在心理、社會層面的生活滿意度，可由主觀判斷及客觀測量來評量。

健康相關生活品質的測量又可分爲一般性(generic)和特定疾病性(disease-specific)二種。一般性測量乃測量各種患者共通的生活品質部分，其結果可用來比較不同族群（例如：種族、疾病）之間的差異，但卻比較不能用來瞭解特定族群所特別關注的生活品質。常用的一般性生活品質量表有：生活品質三十六題簡短版 (Short-Form-36 Health Survey ; SF-36) 與世界衛生組織生活品質測量量表(World Health Organization Quality Of Life Questionnaire ; WHOQOL)等。特定疾病性生活品質的測量能深入瞭解特定族群的生活品質，但卻不能提供不同族群的比較。此部份常用於中風患者的量表有中風衝擊量表(Stroke Impact Scale；SIS)與中風專屬生活品質量表(Stroke-Specific Quality of Life Scale；SSQOL)。

SIS 爲 Duncan 等人於 1999 年針對中風病患的生活品質所發展的測量工具(3)。此量表共有 64 題，8 個面向，包括有肌力(strength)、手部功能(hand function)、活動力(mobility)、日常生活自理能力(ADL/IADL)、情緒(emotion)、溝通能力(communication)、記憶力(memory)以及社會參與能力(participation)等，記分方式爲每個面向總分皆爲 100 分，分數越高表示生活品質越好。由 Williams 等人於 1990 年發展之 SSQOL 量表(4)包含上肢功能(upper extremity function)、工作/生產力(work/productivity)、情緒(mood) 、自我照顧(self-care)、社會角色(social roles)、家庭角色(family roles)、視覺(vision)、語言(language)、思考力(thinking)、人格(personality)、活動力(mobility)以及能量(energy)等 12 個面向，共 62 題。該量表分成兩個部份，第一部分代表目前生活品質情形，分數越高代表生活品質越好；第二部分則評估目前生活情形和中風前之比較，分數越高則表示生活品質越差。目前的研究發現，這兩個量表都有良好的施測信效度；而 SIS 又比 SSQOL 稍易施測，目前較普遍被用於各國中風病患的成效評估。

目前生活品質量表多由外國學者所發展，尚未有特別針對國人所設計的中風患者生活品質量表。然而，不同的國情、文化背景及整體價值觀，應會影響不同地域或國家人民對於自覺生活品質的認知，進而造成測量結果的差異。台灣版世界衛生組織生活品質問卷發展小組在發展符合台灣在地文化的生活品質時，特別增設了「自尊」與「飲食」二個面向的問題，以提升量表之效度。

根據筆者的研究，SIS 量表較適合施測於慢性期已回到社區居住的輕、中度中風患者。此量表不易施測，需要足夠的訪談技巧和耐心，尤其有關情緒和社會參與能力兩個面向的題目，患者常覺得不符情境、抽象或難回答，所以這兩個面向獲得相對較低的信效度，確實還有改善的空間。本研究團隊試圖將 SIS 量表本土化，加入數個經國內患者和專家認定重要的題目，施測於住院期中風患者，再進行因素分析。初步結果認爲有提升量表效度的趨勢，但仍需進一步提高受測人數（尤其是慢性期患者），以確認結論。

希望藉由這個議題，提醒醫療照護人員爲中風患者提供醫療服務時，多考量患者主觀的整體實際需求。雖然我們提供的醫療處置是爲了使患者能有最佳的恢復，但也別忘了我們共同努力的最終目的—提升患者的生活品質。願共勉之！

參考文獻

1. 姚開屏. 健康相關生活品質概念與測量原理之簡介. *台灣醫學*. 民 91: 183-92.
2. The Taiwan WHOQOL Group. Introduction to the development of the WHOQOL-Taiwan version. *Chinese Journal of Public Health* 2000;19:315-24.
3. Duncan PW, Wallace D, Lai SM, et al. The stroke impact scale version 2.0: Evaluation of reliability, validity, and sensitivity to change. *Stroke* 1999;30:2131-40.
4. Williams LS, Weinberger M, Harris LE, et al. Development of a stroke-specific quality of life scale. *Stroke* 1999;30:1362-9.

《外行人看熱鬧》臨床試驗二、三事

曾美君　(國立中山大學企管系教授)

日前編輯檯同仁提議推出與臨床研究或方法學有關的系列文章，希望我能幫忙推薦撰稿人選。我爲了會訊，已經把所有與腦中風研究有關的朋友都「出賣」光了，目前除了加緊廣結善緣，只好不揣簡陋，打起「捨我其誰」的勇氣奮筆疾書。自忖若掰得離譜，專家與讀者應該會批評指正（還有訕笑），我正好可因此學習獲益，何況還有稿費，一舉數得！既然決定面對挑戰，我挑選我陌生的隨機臨床試驗（簡稱 RCT）來「開場」，期待讀者參與討論。

臨床試驗的登錄

時勢所趨，要想把臨床試驗的結果刊載在一流期刊，一定要在「收案開始之前」登錄。目前可供（免費）登錄的平台包括美國國家醫學圖書館（簡稱 NLM）的 ClinicalTrials.gov (http://www.clinicaltrials.gov/)，以及英國的 International Standard Randomized Controlled Trial Number (http://www.controlled-trials.com/)。論文發表時，通常在摘要與研究方法中註明登錄所取得的識別號，比如 2006 年在 Lancet 期刊發表的 ESPRIT 研究(1)，在這二個平台登錄的代號分別是 NCT00161070 與 ISRCTN73824458。

2007 年春天我在美國 Duke University 研究進修時，正好遇上我所在的研究中心邀請 ClinicalTrials.gov 的主任 Dr Deborah Zarin 演講，這個演講在當時很受重視，學校的 Vice

Chancellor for Clinical Research 特別發送電子郵件提醒大家留意。具我瞭解，ClinicalTrials.gov 網站每年預算約三百萬美元（不算多），設備與人力大多都仰賴 NLM 支援。

美國目前的法令只規定某些類型的臨床試驗必須登錄，登錄的成效有限，反倒是非政府組織 International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) 扮演更重要的推手。Dr Zarin 的演講中提到發人深省的一段緣起。話說當年 NEJM 刊登一份臨床試驗 6 個月的成果，顯示介入有效，後來 NEJM 發現作者投稿當時手邊已經有 12 個月的試驗成果（顯示介入無效），卻故意不揭露。這位深具正義感的期刊主編非常憤怒，於是與其他期刊主編達成共識並於 2004 年 9 月發表共同聲明(2)，對翌年 7 月起收案的臨床試驗，若事先沒有登錄，一律不予審查，直接退稿。至於進行中的研究，則要求在期限內完成補登錄。前文提到的二個登錄平台都得到 ICMJE 的「認可」。如果大家還想多瞭解登錄的相關問題，可以參考 ICMJE 網站（http://www.icmje.org/clin_trialup.htm#ref）。

大致說來，登錄生物醫學或醫療相關的 RCT 涉及醫學倫理與科學研究的考量。揭露進行中 RCT 或先前已經完成（但因故未發表）的試驗成果，對參與試驗的醫療人員、研究者、病患與民眾是一種負責任以及具體彰顯醫學倫理的作爲。同時，對期刊編輯與臨床研究人員（特別是整合文獻的研究者）而言，這類資訊有助於理解實證醫學資料與詮釋證據，減少發表偏誤 (publication bias)。目前看來，ICMJE 的作法對推動 RCT 登錄影響顯著。其次，ClinicalTrials.gov 對登錄時「確實揭露資訊」的貢獻有目共睹，四大藥廠（Merck，GlaxoSmithKline，Pfizer，Lilly）在登錄資料時原本喜歡打迷糊仗，後來改進不少(3)。根據 2007 年的資料(4)，在 ClinicalTrials.gov 登錄的實驗約有 35,000 件，遠超過 ISRCTN 平台上的 5,050 件。

臨床試驗中「盲者」是誰？

一般人在討論臨床試驗時往往認爲雙盲（double blind）的 RCT 最爲理想，可是對於相關的單盲（single blind），雙盲，或三盲（triple blind）概念，恐怕很多情況是作者「各自表述」，讀者眾說紛紜。這個困擾的主要原因是 RCT 中除受測對象外，還涉及許多醫療與研究人員，不知情的人究竟指誰其實依研究設計而有不同。即使是單盲的 RCT，也不見得毫無疑問如大家都認爲的是試驗的對象。譬如，某些情況下，受測者與研究者(investigator)都知曉介入的使用情況，唯一不知情的人是效果評估者(assessor)。

盲者定義之分歧，由 2001 年 JAMA 上的研究報告可以看出端倪(5)。接受問卷調查的 91 位加拿大內科醫師，對單、雙、多盲這些詞彙的理解差異不小，教科書上的定義也莫衷一

是。前不久 Nordic Cochrane Center 的研究人員(6)，針對在 2001 年發表的 200 個 RCT 之作者進行調查發現，平均每 5 個雙盲 RCT 中，就有 1 個試驗裡的病患，醫護人員(treatment providers)，或資料蒐集者(data collectors)非不知情的盲者。因此吾人在閱讀文獻時，必須留意可能的誤解。在報告 RCT 結果時，也應該避免僅以單、雙、多盲這些詞彙一言以蔽之，最好在研究方法清楚交代細節。

目前看到 2007 年 Lancet Neurology 上，FASTER 研究（ISRCTN35624812，NCT00161070）是完全捨棄 double blind 的字眼，直接陳述 The trial was blinded (patients, treating physicians, nurses, and study site coordinators). The central pharmacist, who played no role in the care of the patients, was the only person aware of treatment allocation (7)。這種表達方式正是 CONSORT 所推薦的作法(8)，也許不久將會蔚爲一股潮流。

附帶一提，儘管我們對 blinding 這個字早已習以爲常，但當年 blinding 與 masking 哪一個字較貼切曾引起一番爭辯(9) —著名的教科書有的用 blinding/double blind，也有採用 masked/double-masked 者，「好事之徒」還特別針對這個見仁見智的觀點進行調查。這段舊聞在今日看來或許沒有意義，至少令人會心一笑！

（作者感謝林慧娟醫師對初稿的建議）

參考文獻：

1. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-73.
2. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Ann Intern Med* 2004;141:477-8.
3. Zarin DA, Tse T, Ide NC. Trial Registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005. *N Engl J Med* 2005;353:2779-87.
4. Deborah A. Zarin and Alla Keselman, Registering a Clinical Trial in ClinicalTrials.gov, *Chest* 2007;131: 909-12.
5. Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, et al. Physician interpretations and textbook definitions of blinding terminology in randomized controlled trials. *JAMA* 2001;285:2000-3.
6. Haahr MT, Hróbjartsson A.Who is blinded in randomized clinical trials? A study of 200 trials and a survey of authors. *Clin Trials* 2006;3:360-5.
7. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007;6:961-9.

8. Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001;134: 663-94.
9. Schulz KF, Chalmers I, Altman DG. The landscape and lexicon of blinding in randomized trials. *Ann Intern Med* 2002;136:254-9.

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。

腦中風學會網址：www.stroke.org.tw/