

## 住院中發生之腦中風

李俊泰（三軍總醫院神經科部一般神經科主任，國防醫學院專任助理教授）

腦中風在台灣是導致成人殘障第一要因，也是僅次於惡性腫瘤及心臟疾病的國人第三死因。住院中發生之腦中風 (in-hospital stroke, IHS) 並非少見，根據文獻報導，在所有腦中風當中 IHS 約佔 6.5%~15.0% (1)。由於美國國家神經及中風疾病研究院 (NINDS) 於 1995 年發表的臨床試驗，發現在急性缺血性腦中風發病三小時內使用靜脈內注射 rt-PA 可增加中風康復的機會或降低殘障等級，我國衛生署亦於 2002 年 11 月核可使用。所以若病人因其他非中風原因住院後，在住院期間發生急性缺血性中風，這群重要的病患應該比在院外中風 (out-of-hospital stroke, OHS) 的病人更有機會迅速地被評估是否可使用血栓溶解劑治療。可是相反的，病人因其他非中風原因在醫院接受診治過程中，延遲發現及評估急性中風卻很常見，這也許與病人本身並存疾病太多或病情太複雜有關。不僅如此，這樣的情況除了使得 IHS 病人錯失了增加中風康復或降低殘障等級的機會，無形當中也容易導致醫病關係緊張或產生醫療糾紛。有鑑於此，分析及了解 IHS 之機轉、誘發因素及潛在危險因子是非常重要的，在此和大家分享一些心得。

大部份的 IHS 是屬於急性缺血性中風，且多見於手術時期或者與高危險性的內科疾病如冠狀動脈缺血有關。與 OHS 比較，IHS 有較多的心房顫動 (atrial fibrillation)、美國國家衛生院中風量表 (NIHSS) 分數較高、及出院時死亡比例較高(2)。在所有腦中風當中約有 0.08-7.3% 是手術及麻醉時期發生的缺血性 IHS(3,4)。當然不同的手術程序導致 IHS 的發生率也略有不同，一般外科的手術最低，為 0.08-0.7%，末梢血管手術為 0.8-3%，冠狀動脈繞道手術為 1.4-3.8%，頭頸部腫瘤摘除術為 4.8%，頸動脈內膜切除術為 5.5-6.1%，心臟瓣膜手術最高，為 9.7% (5)。

與手術無關的缺血性 IHS 則佔所有腦中風的 3.5%。與 IHS 的發生有顯著相關性的因素有：發燒、白血球大於  $11,000/\text{mm}^3$ 、舒張壓高於 90 mm Hg、血壓不穩(住院期間收縮壓及/或舒張壓變化大於 30 mm Hg)、脫水、過去有心肌梗塞病史等。導致 IHS 的機轉可能包括醫源性(iatrogenic)、栓塞性 (embolic)、全面或局部灌流不足(hypoperfusion)、血液性(hematological)及藥物調整等(1)。

有關 IHS 的治療，如果是與手術無關的缺血性 IHS 且發病在三小時內，經評估收治及排除條件後，可使用靜脈注射 rt-PA 治療(6)。但若是手術時期發生的 IHS，則不宜靜脈注射 rt-PA，可考慮改以經動脈直接血栓溶解的方法 (intra-arterial thrombolysis) 來治療(7)。三軍總醫院腦中風中心醫療團隊日前便以經動脈直接血栓溶解的方法成功治療一位因僧帽瓣置換手術後發生 IHS 的病人。由於血栓溶解劑並非萬靈丹，治療過程亦可能

伴隨潛在危險，爲了 IHS 病人的福祉，針對醫院全體醫護人員的再教育是非常重要的，包括如何讓醫院內所有醫護人員正確且適當地篩選出 IHS，進而緊急會診專家做處置，以減少血栓溶解劑的副作用並增加康復或降低殘障的機會。再者，腦中風病房或單位被證實是有效的急性腦中風治療策略。目前台灣腦中風學會正大力推動腦中風防治與腦中風中心的建立，同時全國醫療單位亦全力配合，相信這樣的努力必能凝聚一股永續的力量，讓國人遠離腦中風的威脅。

### 參考文獻

1. Blacker DJ. In-hospital stroke. *Lancet Neurol.* 2003;2:741-6.
2. Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T. Characteristics of in-hospital onset ischemic stroke. *Eur Neurol.* 2006;55:155-9.
3. Limburg M, Wijdicks EF, Li H. Ischemic stroke after surgical procedures: clinical features, neuroimaging, and risk factors. *Neurology.* 1998;50:895-901.
4. Wong GY, Warner DO, Schroeder DR, et al. Risk of surgery and anesthesia for ischemic stroke. *Anesthesiology.* 2000;92:425-32.
5. Selim M. Perioperative stroke. *N Engl J Med.* 2007;356:706-13.
6. Masjuan J, Simal P, Fuentes B, et al. In-hospital stroke treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2008;39:2614-6.
7. Chalela JA, Katzan I, Liebeskind DS, et al. Safety of intra-arterial thrombolysis in the postoperative period. *Stroke.* 2001;32:1365-9.

## 使用血栓溶解劑rt-PA的年齡條件

陳俊榮（慈愛醫院神經科主治醫師，台灣腦中風學會rt-PA writing group主筆人）

使用血栓溶解劑 rt-PA 的腦中風病患是否宜有年齡條件，世界各國的作法不同，見仁見智。譬如，在瑞士中風病人使用 rt-PA 並未有年齡條件(1)，美國 FDA 則規定必須年滿 18 歲，而無年齡上限之規定。目前台灣以及其他國家（如英國與紐西蘭）則有滿 18 歲與未超過 80 歲之必要條件。茲借會訊一角，與大家討論我的感想。

雖然早期的臨床研究排除年齡超過80歲的年長者，但愈來愈多證據顯示80歲以上的病人接受rt-PA治療產生症狀性出血率並沒有增加，而且仍有不錯的恢復情況。值得注意的是這些研究來自不同國家，如德國(2)、加拿大(3)與美國(4)，不受各國不同醫療制度的影響。另一方面，荷蘭的研究則顯示略爲不同的結論(5)，爲上述樂觀的新證據投下變

數。荷蘭的研究共收案184位首次施用rt-PA的腦中風病人，其中45人（24%）是80歲以上的年長者（平均年齡85歲，中位數84，全距80-97）。以治療三個月後的mRS來評估預後，80歲以上的年長者較不理想（27%相較於45%是mRS 0-1），而且症狀性顱內出血（SICH）的比率較高（11%相較於3%），人數也較多（5人相較於4人）。特別值得關切的是，年長者這一組5位發生SICH的病患中，有3位出血是發生在梗塞部位之外的區域，年齡小於80歲這組的出血則都是發生在梗塞部位(infracted tissue)。然而，綜合六個研究的統合分析發現，80歲以上的病人接受rt-PA治療產生症狀性出血率並沒有增加(6)。

但最高治療年齡應限制為多少目前實證資料有限，美國方面曾有女性百歲人瑞接受rt-PA治療效果很好的病例報告(7)；該長輩入院的NIHSS為12，一個月後進步至4。由於治療無效的病例比較不會刊登在文獻上(publication bias)，吾人在應用非隨機臨床試驗的資料於臨床上仍應極度小心。

基本上，年紀大的中風病患本身即有較高的死亡風險。目前台灣腦中風學會理事會議鑑於衛生署核准的藥品仿單尚未修改，為避免引起法律糾紛，經慎重討論後仍建議維持現有18~80歲年齡限制，俟仿單修正後再行更改。這個問題目前也許不是十分迫切，不過隨著人口的老化，我們恐怕很快就需要面對這方面的挑戰。

至於使用 rt-PA 治療孩童或未滿 18 歲之青少年是否妥當，目前的證據都是病例報告(8,9)，並無大規模的臨床試驗。因此，我們面對的問題不僅是未滿 18 歲的中風病人是否適合使用 rt-PA 治療，還需評估劑量以及針對青少年中風的危險因子所建立的排除條件，畢竟當年 NINDS 的臨床試驗並沒有提供這方面的資料。值得欣慰的是，劑量這個問題已經受到關注，今年 9 月 *Stroke* 期刊上有一篇美、加二國學者合作的文章就是在設法解決這個問題(10)。作者應用貝氏統計 (Bayesian statistics) 方法，透過電腦模擬同時考量藥效與藥品毒性 (toxicity)，冀求估計出最合適的兒童 rt-PA 劑量。相較於傳統臨床試驗透過第一階段 (phase I) 來確認人體所能忍受的劑量範圍，然後進行第二階段 (phase II) 觀察可能的療效，利用此一電腦模式結合第一、二階段於一，對於如兒童中風這一類較少見疾病的臨床試驗，將可以節省很多時間和金錢，而加速進入第三階段的試驗。期待不久的將來，我們可以看到進一步的臨床研究成果。

#### 參考文獻

1. Engelter ST, Reichhart M, Sekoranja L, et al. Thrombolysis in stroke patients aged 80 years and older: Swiss survey of IV thrombolysis. *Neurology*. 2005;65:1795-8.
2. Berrouschot J, Rother J, Glahn J et al. Outcome and severe hemorrhagic complications of intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator in very old ( $\geq 80$  years) stroke

- patients. *Stroke*. 2005;36:2421-5.
3. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM et al. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:826-9.
  4. Zeevi N, Chhabra J, Silverman IE, et al. Acute stroke management in the elderly. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:304-8.
  5. van Oostenbrugge RJ, Hupperts RM, Lodder J. Thrombolysis for acute stroke with special emphasis on the very old: experience from a single Dutch centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:375-7.
  6. Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of  $\geq 80$  versus  $< 80$  years of age--a systematic review across cohort studies. *Age Ageing*. 2006;35:572-80.
  7. Gorman MJ, Tanne D, Lewandowski CA. Centenarian stroke treated with tissue-type plasminogen activator. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13:285-7.
  8. Shuayto MI, Lopez JI, Greiner F. Administration of intravenous tissue plasminogen activator in a pediatric patient with acute ischemic stroke. *J Child Neurol*. 2006;21:604-6
  9. Jain SV, Morton LD. Ischemic stroke and excellent recovery after administration of intravenous tissue plasminogen activator. *Pediatr Neurol*. 2008;38:126-9.
  10. Whelan HT, Cook JD, Amlie-Lefond CM, et al. Practical model-based dose finding in early-phase clinical trials: optimizing tissue plasminogen activator dose for treatment of ischemic stroke in children. *Stroke*. 2008;39:2627-36.

## 神經保護劑對於急性缺血性腦中風之使用

陳俊鴻（高雄醫學大學附設醫院神經科主治醫師）

腦中風是造成死亡或重度殘障的主因之一。在台灣，近 20 幾年來腦中風大都高居十大死因第二位。多年來醫學界一直在嘗試新的藥劑以治療急性缺血性腦中風，但除了 t-PA 已被美國食品藥物管理局(FDA)核准外，至今尚無其他證實有效安全的藥物可供使用。有鑑於此，強調多重作用機轉且相對安全的神經保護劑一直是醫界所注目的焦點。尤其在 2007 年美國腦中風學會（AHA/ASA）針對缺血性腦中風所制訂的治療指引中，特別另闢專章介紹神經保護劑之臨床試驗成效。相關的研究推陳出新未曾間斷，其重要性可見一般。茲將常見的神經保護劑做一回顧與整理。

### 鈣離子拮抗劑 (Calcium antagonists)

鈣離子拮抗劑藉由阻止鈣離子流入細胞內，以達到保護神經的功能；在動物實驗中亦可減少梗塞體積及改善預後結果。但除了 nimodipine 經證實可用在蜘蛛膜下腔出血(SAH)外，其它鈣離子拮抗劑用於急性缺血性腦中風並未證實具有療效，一般大都還是用在血壓、心律的控制。

### 腦循環促進劑(Cerebral circulation agents)

腦部血液循環促進藥劑被用於急性缺血性腦中風治療主要有以下三種：

- **Ginkgo biloba** 是銀杏葉萃取物，屬於中國傳統藥物之一。其功效在於增加腦部血流，促進腦組織對葡萄糖的攝取，藉由改善電解質的不平衡而降低腦水腫。其他尚有捕捉自由基、拮抗血小板活化因子(platelet activating factor)等功能。縱有如此多項益處，但整體而言，對於 **Ginkgo biloba** 是否能改善中風後的復原狀況至今尚無定論，需要進一步研究來證實。
- **Piracetam (Nootropil)** 是一個上市很久的藥物，可用於癲癇或肌陣攣的治療，具有多重作用機轉，但真正的藥理特性未明。因其具備了神經保護（調控神經傳遞物質，促進代謝）及抗血栓（降低血小板凝集，改善微循環）等功用，而被用於急性缺血性中風。然而根據目前的資料分析，**Piracetam** 似乎有造成中風病患早期死亡的疑慮（未達統計意義），所以尚缺具體結論。不過部份研究結果顯示對有語言功能障礙的中風病患，**Piracetam** 是具有療效的。
- **Pentoxifylline (Trental, Forflow)** 屬 methylxanthine 類的衍生物，它具有血管擴張、減少自由基釋出，抑制血小板凝集及 thromboxane A2 合成等作用機轉。但應用於急性缺血性中風患者的功效上，則如同前述其它腦循環促進劑，欠缺足夠的證據支持。反而在周邊動脈阻塞、下肢潰瘍及間歇性跛行等方面有著顯著療效。

### 傳統中藥

傳統的漢方草藥中，丹參 (Dan Shen) 與葛根 (Puerarin) 在中國曾被應用在急性缺血性中風病患上。此二種藥物大致上都具有血管擴張、促進微循環、抑制自由基的產生、降低「缺血性再灌流」所產生的傷害及提高缺血組織對缺氧的耐受度。然而它們都面臨著相同問題，即研究個案數少及方法不夠嚴謹，都必需藉由日後更完善的試驗來證明其功效。

另外，一般市面上常見的保健食品，納豆—內含納豆激酶 (nattokinase)，可溶解 fibrin、活化 pro-urokinase 或提升 t-PA 含量，紅麴—具降血脂、抗氧化等能力，均被用於心腦血管疾病的預防，但在急性缺血性中風的治療是否見效，尚待證實。

### 一氧化氮 (Nitric Oxide, NO)

一氧化氮是 1998 年諾貝爾生理醫學獎的得獎主題，自此之後一直獲得醫界的重視。它是一種可修復人體血管內皮功能的物質，扮演著血管清道夫的角色。一氧化氮具備擴張血管、抑制血小板凝集的附著、並抑制白血球的附著及趨化性，阻斷 NMDA 接受器等作用。目前研究顯示使用增加一氧化氮產生的藥劑（如 nitrate L-arginine）並無法改善急性中風的預後。

### **NXY-059 (Cerovive)**

NXY-059 是神經保護劑近年熱門的研究主題之一，它能抑制自由基產生並促使神經元細胞修復。動物試驗 SAINT-I (Stroke-Acute ischemic NXY-Treatment I) 的結果令人感到振奮，在與 t-PA 併用下出現較少梗塞後出血的現象；但進一步的試驗結果(SAINT-II) 卻因不顯著而中止研究。

廣義的神經保護劑尚包括可抑制腦部缺氧、減少組織酸中毒、在動物實驗中可降低腦梗塞範圍的低溫療法、以及藉提升體循環氧分壓使腦部得到氧氣供應，減少腦部「缺血性再灌流」二度傷害的高壓氧。兩者都是被寄予厚望的研究主題，甚至已有成果顯示具初步療效，但仍需更多的臨床證據來確認。

缺血性中風是一個多致病因子疾病，故其機轉頗為複雜，除急性期死亡的憂慮外，倖存者又必須面臨肢體障礙及日後漫漫復健的過程，對個人、家庭、社會都造成沉重負擔。在當今尚缺少明確安全有效的治療情況下，神經保護劑似乎開啓了另一扇窗；其多重藥理機轉（廣效）及相對安全性都是它歷久不衰的主因，在「預防勝於治療」的觀念下勢必仍佔有一席之地，且相關研究正方興未艾。

### 參考文獻

1. Ricci S, Celani MG, Cantisani AT, et al. Piracetam for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006, Issue 2.
2. Tan Y, Liu M, Wu B. Puerarin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008, Issue 1..
3. Wu B, Liu M, Zhang S. Dan Shen agents for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007, Issue 2..
4. Zeng X, Liu M, Yang Y, Li Y, Asplund K. Ginkgo biloba for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005, Issue 4.
5. Bath PMW, Willmot M, Leonardi-Bee J, et al. Nitric oxide donors (nitrates), L-arginine, or nitric oxide synthase inhibitors for acute stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002, Issue 4.

6. Wu B, Liu M, Liu H, et al. Meta-analysis of traditional Chinese patent medicine for ischemic stroke. *Stroke*. 2007;38:1973-9.
7. Carson S, McDonagh M, Russman B, et al. Hyperbaric oxygen therapy for stroke: a systematic review of the evidence. *Clin Rehabil*. 2005;19:819-33..
8. Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*. 2008;55:363-89.
9. Faden AI, Stoica B. Neuroprotection: challenges and opportunities. *Arch Neurol*. 2007 ;64:794-800.
10. Bath PMW, Bath-Hextall FJ. Pentoxifylline, propentofylline and pentifylline for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004, Issue 3.

## Propensity score在觀察性研究的應用

林慧娟（奇美醫學中心神經內科主治醫師）

### 引言

我們利用台灣腦中風登錄的資料，探討急性缺血性中風病人在住院期間開始使用降血脂藥物對其6個月預後的影響。在進行分析時，我們注意到propensity score 在這一類課題的研究方法學上的討論，所以做了以下的簡介提供臨床研究者參考，也歡迎各界批評指教。

### 什麼是propensity score?

在隨機對照臨床試驗中，參加者被隨機分派到實驗組或對照組，可以有效地消除兩組之間的差異。但是在非隨機的觀察性研究如世代或病例對照研究，如何處理干擾因子一向是很重要的問題。以我們的研究為例，病人是否會得到降血脂藥物治療，可能受到很多因子的影響（如中風嚴重程度、中風類型、有無其他血管性危險因子，甚至是年齡、性別、社經地位等），當這些因子也同時會影響預後時，它們就是潛在的干擾因子。如果有治療和沒有治療的病人，其基本特性是不同的，兩組就無法直接比較預後。

要解決這個問題，多變數分析和propensity score分析是其中的兩種方法。大家熟知的多變數分析，即是在分析藥物治療是否影響結果時，同時調整其他的干擾因子。Propensity score則是一個機率（0~1），代表一個病人在其既有的基本特性（或干擾因子）下，得到藥物治療的機會。計算propensity score的方法，其實就來自一個logistic regression model：將得到治療與否當作是因變數，把基本特性的各個因子當作是自變數。所以，

兩種方法的基本差異在於，多變數分析注意的是基本特性和結果的關係，而propensity score則是聚焦在基本特性和有無藥物治療的關係。換句話說，propensity score企圖再造一個類似隨機分配的情境。在隨機試驗中，每一個受試者得到治療的propensity score應該是0.5。在非隨機的觀察性研究，propensity score就會因病人的基本特性而異。

### 如何應用propensity score?

一旦計算出propensity score，就可以應用在各種分析方法：

1. 配對 (matching) — 將接受藥物的病人與沒有接受藥物的病人依照propensity score配對。與傳統配對方式比較，這樣做最大的優點是，不會因為配對因子過多而找不到適當的對象。
2. 分層分析 (stratification) — 因為propensity score用一個數字來總結所觀察到的基本特性，根據propensity score來分層，可以平衡兩組干擾因子分佈的差異。它的好處在於當基本特性因子很多時，可以避免分太多層。
3. 回歸調整 (regression adjustment) — 上述兩種應用的主要目的是在使兩組可以有效地比較。而在回歸分析探討治療組與對照組對結果的影響時，propensity score也可以被當作是「唯一」的干擾因子。

### Propensity score 有什麼長處？

減少非隨機觀察性研究的偏差 (bias) 是其一。再者，一般選用某種多變數分析法來控制干擾因子是否適當，需視這些資料群是否符合這種方法背後的許多假設 (例如，線性相關)。而 propensity score 比較不會受到這種影響，因而能做出較準確的估計。第三，當要比較的結果不只一項時 (例如，再中風、死亡、副作用等)，通常需依情況選用不同的 models，如 logistic 或 proportional hazard regression。Propensity score 則沒有這種限制，同樣的 score 可以使用於個別的結果分析。第四，當結果發生得很少 (rare outcome)，而要探討的暴露或干擾因子很多時，回歸分析就有很多限制 (這是一個重要、但常被忽視的問題，以後再專文討論)。Propensity score 被認為是處理這種情形較好的分析方法。

### Propensity score 有什麼限制？

與所有非隨機研究的分析方法一樣，propensity score 只能控制已知的干擾因子，對未測量到的和未知的因子則束手無策 (這正是隨機試驗最大的強項)。另外，propensity score 在樣本數太小時，也無法完全發揮平衡干擾因子的功能。最後，當結果發生夠多時 (平均每一個干擾因子至少有 8-10 個結果)，一個設計理想的回歸分析可能比 propensity score 更能控制干擾因子所產生的偏差。

### 結語

近來的研究發表審查已經越來越重視研究方法學。而研究方法的愈趨專業性，也提醒從

事研究的臨床醫師，更要加強自我進修以腳步跟進。最重要的是，必須和研究方法學的專家如流行病學和生物統計領域的研究者組成研究團隊，對提升研究的品質才能達到事半功倍之效。謹以此文和國內從事中風研究的同好共勉之。

### 參考文獻

1. Adamina M, Guller U, Weber WP, et al. Propensity scores and the surgeon. *British Journal of Surgery*. 2006;93:389-94.
2. D'Agostino RB. Propensity scores in cardiovascular research. *Circulation*. 2007;115:2340-3.
3. Katz MH. Propensity scores. In: *Multivariable analysis-A practical guide for clinicians*. 2nd ed. Cambridge University Press, 2006:153-7.

## 神經影像學病例報告

陳右緯（壠新醫院神經內科主任）

65 歲女性廚師，因為前一日突發性的右側偏癱及構音困難住院。過往病史包括一次短暫性黑矇症，以每日 Aspirin 100mg 治療；高血壓，規則藥物控制；高血脂，以飲食控制。住院時意識清楚，神經學檢查顯示構音困難、右側偏癱含中樞型顏面神經麻痺，NIHSS=5。住院時腦部電腦斷層及核磁共振影像學如下。

圖 A：頭部 CT：箭頭處為兩側腦室旁白質病變。嚴重程度的計分法有很多種，筆者習慣使用的為 van Swieten 之計分法(1)。本法取經過後角 (Posterior Horn)的脈絡叢、側腦室中心區(Cella Media)及 Centrum Semiovale 的三個切面來評估，以較嚴重的一邊為準。將大腦分為前後兩區分別評估，分別為 0 (無白質病變)、1 (具腦室旁白質病變，但未到達灰白質交界)、2 (白質病變到達灰白質交界)。前後大腦分數相加，總分為 0 至 4 分。本案例總分為 2 分。圖 B：MRI (FLAIR-weighted)因將腦室之腦脊髓液呈現為低訊號，較傳統 T2-weighted MRI 更能顯出白質病變之範圍，以供定量分析比較(2)。圖 C 與圖 D：Gradient Echo (T2\*-weighted) MRI：多處箭頭指出低訊號處為腦部微出血。

腦部微出血的分布可能和不同的血管病變有關，於高血壓或粥狀動脈硬化病患常見於基底核、小腦及腦幹(3)；而侷限於腦葉者則常見於類澱粉血管病變相關，尤其是大腦後側之頂葉、顳葉及枕葉(4,5)。雖然針對急性腦梗塞患者之靜脈血栓溶解治療可延伸至發病後四個半小時內注射(6)，但是已有許多報告指出具有白質病變或腦部微出血病灶之患者

施打血栓溶解劑後，腦出血機會有增加的趨勢(7,8)。影像學的資訊是否會影響未來的治療指引，有待更多的臨床研究結果。

#### 參考文獻

1. van Swieten JC, Hijdra A, Koudstaal PJ, et al. Grading white matter lesions on CT and MRI: a simple scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:1080-3.
2. Chen YW, Gurol ME, Rosand J, et al. Progression of white matter lesions and hemorrhages in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2006;67:83-7.
3. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2008;70:1208-14.
4. Lee SH, Kim SM, Kim N, et al. Cortico-subcortical distribution of microbleeds is different between hypertension and cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Sci*. 2007;258:111-4.
5. Rosand J, Muzikansky A, Kumar A, et al. Spatial clustering of hemorrhages in probable cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol*. 2005;58:459-62.
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-29.
7. Neumann-Haefelin T, Hoelig S, Berkefeld J, et al. Leukoaraiosis is a risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke*. 2006;37:2463-6.
8. Fiehler J, Albers GW, Boulanger JM, et al. Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL): pooled analysis of T2\*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke*. 2007;38:2738-44.

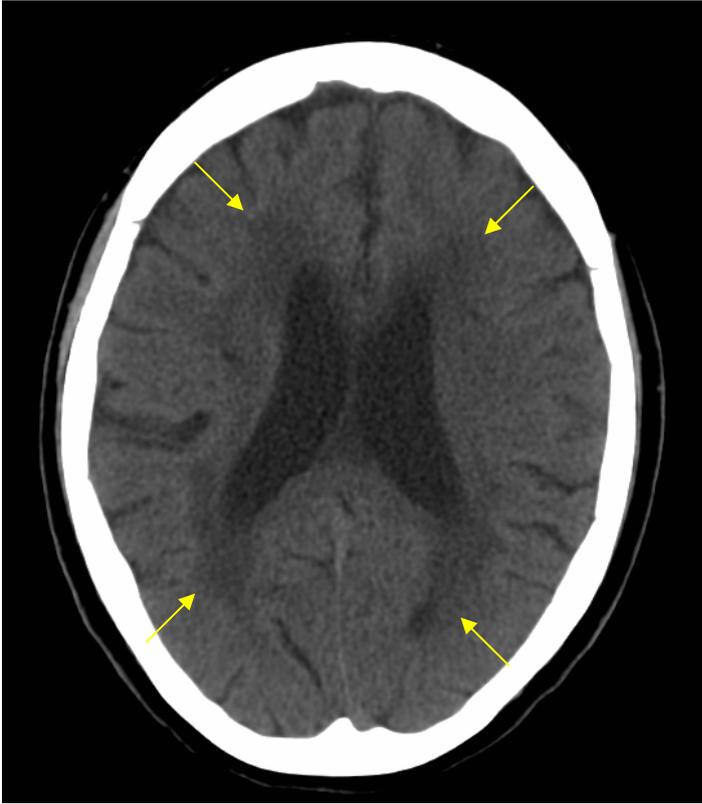


圖 A

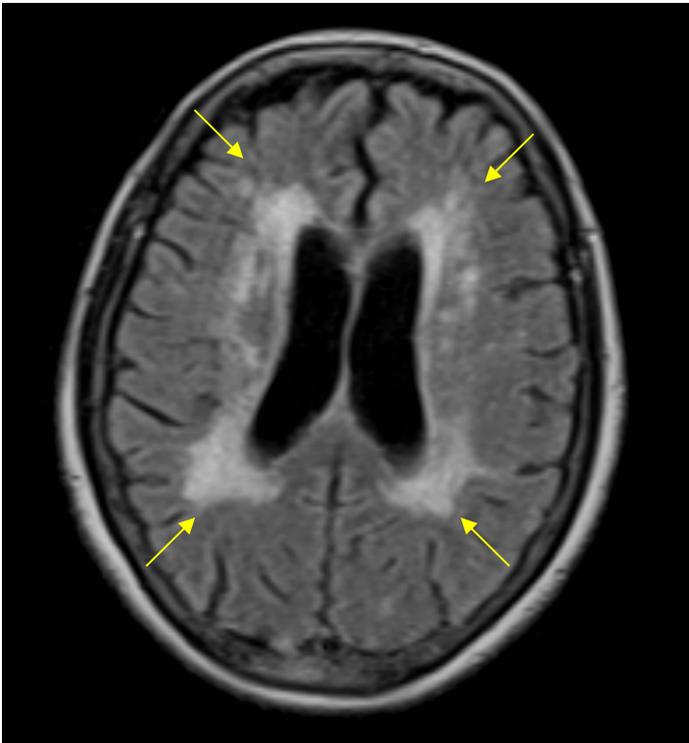


圖 B

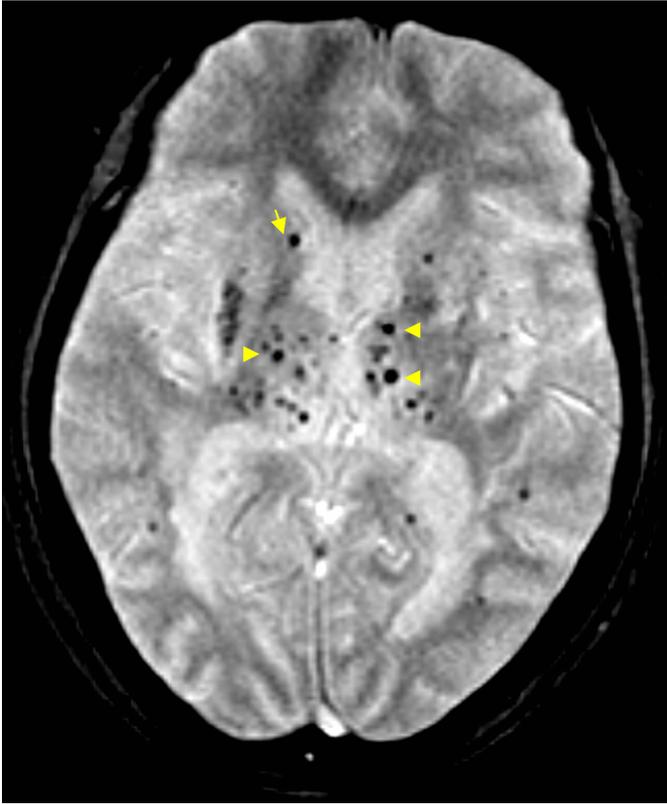


圖 C



圖 D

## 慢性中風病人的物理治療需求

吳英黛（台灣大學物理治療學系副教授）

劉千綺（台灣大學物理治療學系研究所碩士班）

鄭建興（臺大醫院腦中風中心主治醫師）

中風存活者或多或少有慢性失能（chronic disability）的問題。中風後復健大致可分為三個階段，第一階段為急性期（3 個月內），多仍在住院期間，除注意病人生命跡象的穩定外，並早期給予適當的床邊復健或轉至復健病房積極復健；第二階段為亞急性期，一般是指 3-6 個月間，強調促進動作功能的恢復，盡量回復病人日常生活功能，以減輕家人負擔；第三階段是指中風 6 個月後，病人的恢復狀況多所不同，有些病人可返回職場，有些病人繼續留在復健體系中，而有些則會返回家中由家屬自行照顧，或轉至安養機構。

物理治療介入中風照護通常在第一和第二階段，較少照顧到慢性中風患者。慢性失能不會隨亞急性期過去而消失，隨著病人老化可能還會產生新的問題，如關節炎、視力退化等。病人因疼痛、不便等其他因素造成的不活動生活型態可能與慢性失能形成惡性循環，更加限制病人的活動範圍。加上可能原有的慢性疾病（如高血壓、糖尿病、血脂異常等）及其併發症，嚴重影響病患的生活功能、健康和生活品質，甚至還會影響到照顧者的生活品質。

台大醫院 2008 年 7 月新成立物理治療中心，復健學系 2008 年第一學期因此新設物理治療臨床實習研究課程，在 8 至 10 月於台大神經部腦中風特別門診，接受慢性中風病人的物理治療轉介，提供相關服務，二個多月來共追蹤了 29 位慢性中風病人。大部分的病人的 modified Rankin Scale (mRS)集中在等級 2~4 之間，年齡大都在 50 歲以上，有些病人對病史記得非常清楚，細數所有發生的事情，有些則是完全不想記得或記不清。

有一位病人完全沒有任何症狀，且規律運動，甚至符合每週五次、每次至少 30 分鐘的中等強度活動，但是談到自己中風，就會自覺沒用，十分沮喪。另有一些病人失能不算太嚴重，卻完全不活動。也有一些病人自己持續做訓練，但因缺乏適當的指導，只著重在肌力訓練，而未加強動作控制或注意到動作協調或品質的問題。不少病人抱怨肢體上或關節的不適或疼痛，很多是因為高張力、活動度受限、肌肉的緊繃攣縮、肌力不平衡或控制力不佳、肌耐力不足所致。有位病人抱怨近日行走時足部內翻嚴重，因擔心跌倒、便鎖日坐在家中，對配偶十分依賴，配偶表示只要可以做到的一定會去做，但直言壓力很大。另一位重度失能合併失智者，則整日臥床，甚至躺著接受經口餵食。我們覺得前者若有短腿支架來協助控制足部內翻，當可增加活動、減少對家人的依賴，後者若有張

醫院用床，應有助於降低吸入性肺炎的危險。

29 位病人中，多數可經由一段時間的運動訓練而獲得某些程度的改善，有 7 位願意至院做物理治療，以加強最近明顯退化的生活功能。大多數慢性患者及家屬則希望回診時我們能教導一些運動和照護方法，因此我們依據病人和家屬的主訴和不同的狀況，提供適合的居家運動指導。兩個星期至一個月後以電話追蹤病人對居家運動的依從性（adherence）。少數病人的家屬會因為物理治療師的建議認真監督病人做運動。有些病人雖然沒認真做運動，接到電話感覺自己受到關心，承諾會改善。也有不少病人和家屬可能已習慣慢性中風的生活型態，而未能依照物理治療師的建議有足夠的依從性，未來應再進一步了解他們的困難或不運動的障礙，進而協助解決。或許由醫院出面定期舉辦病友會或架設照護網頁，是協助這些慢性病人的一種方式。

學者發現中風病人的預後與最大攝氧量有高度正相關(1)。國內學者利用腳踏車執行運動測試來比較 15 位輕中度慢性中風患者和靜態生活健康者的心肺適能，發現中風患者最大攝氧量和最大功率較同齡健康者顯著下降，而氧氣及二氧化碳換氣當量則較高，六分鐘行走測試距離也比健康者顯著為低，顯示中風患者心臟血管系統的最大功能容量較低、換氣效率較差、功能行走能力也較正常人差(2)。研究也發現慢性中風患者身體活動量比健康人顯著較低，他們約花健康人 1.5 倍的時間在睡覺上，體脂肪和腰圍也比健康人高，但休息時代謝率兩組沒有顯著差異，所以極有可能是因為不活動造成能量消耗降低，多餘的能量轉變成脂肪儲存在身體內，讓腰圍和體脂肪都變高(3)，影響心血管健康。我們建議慢性中風也應重視心肺耐力及體適能的訓練，增加身體活動量，以避免不活動造成次級併發症和再次中風的發生率。

我們還發現一些病人有輔具需求，然欠缺取得適當輔具或社會福利補助的資訊。事實上政府提供許多可用的協助給失能者，但他們往往沒有相關訊息，致使無法藉此協助進一步改善其生活功能和品質，也造成家屬很多心理壓力和焦慮。其實病人或家屬可至臺大醫院內的輔具中心尋求協助，亦可由輔具資源入口網<http://repat.moi.gov.tw/>得到資訊，或洽各地方政府社會局。

以慢性中風病人需求為中心的服務尚未完全建構。我們希望以這個新近發展出來的模式，加強追蹤慢性中風病人，針對他們的問題和需求，提供門診的諮詢、指導和訓練，甚至發展居家物理治療或走入社區提供一些團體訓練，以減少病人慢性失能的問題，並協助他們調適生活型態，促進健康。附表是我們以 mRS 為基礎，整理出慢性中風者常見的問題和相對應的物理治療目標，提供讀者參考。

表 1. 不同 mRS 等級之慢性中風病人常見的問題和物理治療目標

等級	內容	病人的問題或需求	物理治療目標
0	沒有任何症狀	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 自覺是中風病人，抑鬱</li> <li>2. 無規律活動</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 心理上的支持</li> <li>2. 增加身體活動</li> </ol>
1	除症狀外沒有顯著失能，能夠執行所有日常活動	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 肩、髖關節活動度不足</li> <li>2. 肌力不平衡或控制力不佳</li> <li>3. 肌耐力不足</li> <li>4. 無規律活動</li> <li>5. 肌肉骨骼系統疼痛問題</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 增加關節活動度</li> <li>2. 增加肌力不足之肌肉群之肌力和肌肉控制</li> <li>3. 增加肌耐力</li> <li>4. 鼓勵增加身體活動量</li> <li>5. 改善潛在問題，減輕疼痛</li> </ol>
2	輕度失能：無法執行病前所有活動，但可以照料自己的事情而不需協助	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 肩、髖關節活動度受限</li> <li>2. 肌力不平衡或控制力不佳</li> <li>3. 肌耐力不足</li> <li>4. 無規律活動</li> <li>5. 肌肉骨骼系統疼痛問題</li> <li>6. 平衡問題</li> <li>7. 社會隔離</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 增加關節活動度</li> <li>2. 增加肌力不足之肌肉群的肌力和肌肉控制的能力</li> <li>3. 增加肌耐力</li> <li>4. 鼓勵增加身體活動量</li> <li>5. 改善潛在問題*，減輕疼痛</li> <li>6. 改善平衡</li> <li>7. 鼓勵增加社會活動或社會互動，如閱報、增加家族聚會、培養嗜好等</li> </ol>
			*如肌肉緊繃、肌力不平衡或控制力不佳、肌耐力不足。
3	中度失能：需要一些幫忙，但可以不需協助獨力行走	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 肩、髖關節活動度受限</li> <li>2. 肌力不平衡或控制力不佳</li> <li>3. 運動耐力不足</li> <li>4. 身體活動量低、無規律活動習慣</li> <li>5. 肌肉骨骼系統疼痛問題</li> <li>6. 平衡問題</li> <li>7. 增加對家屬的依賴性</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 增加關節活動度</li> <li>2. 增加肌力不足之肌肉群之肌力和肌肉控制</li> <li>3. 增加運動耐力</li> <li>4. 鼓勵增加身體活動量、規律活動</li> <li>5. 改善潛在問題，減輕疼痛</li> <li>6. 改善平衡</li> <li>7. 家屬的支持與教育、鼓勵增加患者的獨立性</li> </ol>

4 中重度失能：需依賴協助始能獨立行走及照顧自身所需	1. 轉位至直立姿困難 2. 直立姿態和耐力不足 3. 行走困難 4. 增加對家屬的依賴性	1. 坐到站訓練 2. 直立姿態和耐力訓練 3. 行動輔具諮詢和處方協，如合宜的短腿支架、助行器 4. 家屬的支持與教育、鼓勵增加患者的獨立性
5 重度失能：臥床、尿失禁，需要持續的護理照顧和注意	1. 常合併有失智等現象 2. 擺位、餵食、失禁	1. 建議增加知覺互動 2. 生活擺位輔具、諮詢和處方協助（如可調成坐姿的床、減壓床墊等）

### 參考文獻

1. Lee CD, Blair SN. Cardiorespiratory fitness and stroke mortality in men. *Med Sci Sports Exer.* 2002;34:592-5.
2. 賴忠駿、黃文興、蔡昀萍、吳英黛。慢性中風患者之心肺適能及其相關因子之探討。 *物理治療* 2007;32:175-82.
3. Chien MY, Wu YT. Resting metabolic rate, body composition, and physical activity in chronic stroke patients- a pilot study. *Formosan J Phys Ther.* 2007;32:291-7.

## 美國國家衛生研究院老年醫學中心神經科學實驗室研修心得 —續篇

湯頌君（台大醫院雲林分院神經內科主任）

今年九月在台大參加腦中風登錄會議時，林慧娟醫師邀請我在年底的腦中風會訊寫一篇文章。她告訴我說題目不拘，可以談談個人的研究興趣、觀點、感想、經驗、意見等等。我想到兩年前我曾在腦中風會訊發表過一篇文章，是我剛到美國 NIH 當交換學者的時候寫的感想(1)，內容是描述完全沒有實驗室經驗的我到美國進修前半年的心路歷程。兩年過去了，我也回到台灣一段時間了，就利用這個機會寫寫美國經歷的後半段吧。

當年透過許重義校長的介紹，有幸到美國國家衛生院老年醫學中心神經科學實驗室跟隨

Dr. Mark Mattson 學習。Dr. Mattson 專長於神經細胞凋亡(apoptosis)的機制與訊號傳遞(signal transduction)的相關研究。到實驗室報到的第一天，他帶我去認識一位博士後研究員 Dr. Arumugam，他是一位斯里蘭卡人，專長是小鼠的中風模式及相關研究。斯里蘭卡是一個跟台灣差不多大小的島國，同樣鄰近一個相當強大的國家（印度）。不同的是，斯里蘭卡一直處於戰亂頻繁的局勢。被稱為”猛虎組織”的叛軍與斯里蘭卡政府征戰已超過二十年，Dr. Arumugam 全家因為遭受內戰的波及，輾轉逃到馬來西亞、新加坡，最後到澳洲成了政治庇護的難民。他拿到博士學位之後，到美國進行博士後研究。遇到他以前，我一直以為戰亂的環境下成長的人都會相當的自我。然而，Dr. Arumugam 卻是我所遇過最熱誠與慷慨的好朋友。我必須說，假如我在這段美國的歷程真的完成了若干成果，除了台灣持續支持我的師長外，最幸運的事便是在旅程第一天結識了這樣一位亦師亦友的同事。

俗話說：工欲善其事，必先利其器。去美國的前六個月，我每天待在實驗室的主要工作就是練習小鼠的中風模式。除了熟悉手術的流程，也要確保中風範圍的穩定性，並操作後續的 RNA、蛋白質，以及切片染色的基本實驗技術。慢慢上手之後，我開始了一個很簡單的實驗，測試一種新的、可以抑制細胞脂肪氧化產物的合成物(carnosine analogue)在小鼠(in vivo)及神經細胞培養(in vitro)的中風模式的療效。而在同時，Dr. Arumugan 的主要研究計畫“神經細胞缺血後會引起 Notch1 基因的活化並引起神經細胞死亡”成果，被《自然醫學》(Nature Medicine)接受發表。

美國生活的第一年年底時，我告訴 Dr. Mattson：我明年就回台灣了，雖然我學到了操作實驗的基本技術，也參與了一些研究計畫，但是我希望能夠有機會開始一個新的，有延續性的題目。隔天他告訴我，類鐸受體(toll-like receptor)是免疫細胞相當重要的接受器，他不確定神經細胞是不是也有這個東西，甚或扮演重要的角色。但神經科學的研究常常跟著免疫領域走，你就做看看吧，做出來就是你的了！於是，我開始了神經細胞的類鐸受體的三部曲之旅，從證實神經細胞有類鐸受體開始，到發現中風會引起神經細胞類鐸受體的活化，以及最後的類鐸受體的活化會導致神經細胞死亡。短短的不到三行字就可以描述完的成果，卻讓我每天的實驗室生活如洗三溫暖般，一下子充滿驚喜，一下子又陷入沈沈的失落。這期間，包括 Dr. Mattson, Dr. Arumugan 以及其他實驗室同事都給予我全力的技術支援與經費贊助，尤其在最後回國前趕實驗的階段，大家都把我的實驗列為優先。回想這段經歷，實在有太多無法用言語形容的感覺。而在同時，Dr. Arumugan 與我共同進行“以免疫球蛋白治療急性缺血性中風”的題目也在回國前接近完成。很戲劇性地，這兩篇研究結果在前後期的《美國國家科學院期刊》發表(2,3)。

回歸臨床醫師也一年多了。有時在醫院的繁忙之後，想起這段美國的經歷，常覺得有如作夢一般，有許多的美好，也有夢醒之後的迷惘。除了實驗室的經歷之外，四季分明的

美國，下班之後的悠閒，甚至流連在折扣季節瘋狂打折的購物網站，都是這趟旅程最美好的回憶。在回國前一週，幾位實驗室的好朋友包括 Dr. Mattson、Dr. Arumugan、以及一位印度人、一位韓國人、一位德國人（也是神經科醫師）共同在一位巴基斯坦裔的美國人（動物房管理員）家中聚會，會中大家合照。兩年過去了，照片中的人除了動物房管理員還在 Dr. Mattson 的實驗室外，其他人都各奔東西了。絕大多數的人成為大學的助理教授，開始申請研究計畫，設立實驗室，只有我回到臨床的工作。前一陣子爲了研究計畫買了一組跟美國實驗室一樣的白色的 pipet，pipet 有著一樣的手感，卻再也找不回一整天窩在實驗室的時間了！

「從實驗室到臨床」(From bench to bedside)，這句話是我第一天參加實驗室討論會的時候 Dr. Mattson 勉勵大家做基礎研究不要忘了跟臨床結合。在美國的兩年，我想我應該是做到「從臨床到實驗室」(from bedside to bench)，但回來後是否可以將所學的應用到臨床，需要加倍的毅力與努力，這應該也是許多去美國取經歸來的前輩遇到的最大問題。究竟這趟旅程對我只是人生一個短暫的美好的回憶，還是一個長遠的美好前景的起點，就待時間去證實了。謹藉此文向一路上數說不盡恩情的老師與朋友致上最大的感謝。

#### 參考文獻

1. 美國國家衛生院老年醫學中心神經科學實驗室研修初感言，腦中風會訊第 13 卷第 1 期（2006/01）。
2. Tang SC, Arumugam TV, Xu X, et al. Pivotal role for neuronal Toll-like receptors in ischemic brain injury and functional deficits. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:13798-803.
3. Arumugam TV, Tang SC, Lathia JD, et al. Intravenous immunoglobulin (IVIG) protects the brain against experimental stroke by preventing complement-mediated neuronal cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:14104-9.

## Queen Square 三年記

陳瓊珠（林口長庚醫院神經內科主治醫師）

鄭琇君（前台大醫院藥師）

前言：陳瓊珠醫師於 2003 年先後赴英、法二國進修，之後在英國 Queen Square 攻讀博士學位，今年五月學成歸國。編輯部特別委請鄭琇君小姐擔任「特派員」訪問陳醫師，與讀者分享陳醫師的國外見聞。

問：在什麼樣的動機之下，妳選擇到 Queen Square 攻讀博士？

陳醫師（以下簡稱陳）：選擇 Queen Square 的主要原因，是因為我對 electrophysiology 這個研究領域非常感興趣。出國後我先到英國的 Imperial College 進修，再到法國 Grenoble 追隨 DBS(deep brain stimulation)的先驅 Alim-Louise Benabid 教授研究臨床發展。在英國期間，因為發現 Peter Brown 教授的研究領域很有趣，我特地到 Queen Square 去聽他演講。當場被他精闢的演講內容所吸引。回家查閱許多他的著作之後，馬上寫電子郵件給他，表達我想跟隨他研讀博士學位的意願。Brown 教授很快就回信安排面談，在長達 2 個小時的面談後，他決定收我當學生。令我印象最深刻的是，Brown 教授問我，從基礎研究到臨床，我如何定位自己。那時候我堅定回答，我還是想做臨床神經科醫師，但是我希望自己有獨立研究的能力，而且期許自己的研究可以對疾病的 pathology 與 mechanism 有進一步的了解，亦即基礎研究最終還是要回到臨床上應用，冀能對病人有實質的幫助。

問：妳覺得 Queen Square 有何特色？

陳：我對 Queen Square 最深刻的印象就是創新的 ideas。Queen Square 的正式名稱是 Institute of Neurology, University College of London，它是神經學的研究重鎮。自 1950 年成立以來，Queen Square 以神經學研究為核心，主要的研究領域包括 Neurology、Neurosurgery、Neuropsychology、Neuroradiology、Neuropathology 以及 Clinical Neurophysiology 等，目前仍以基礎研究為主。Queen Square 最大的特色就是大家都很專心做研究，研究都做得很好，許多 Queen Square 的老師都是國際知名學者。由於 Queen Square 的醫院是需要多次轉診的後送醫院，教授們的臨床工作並沒有佔據太多的時間。（Queen Square 網站 [www.ion.ucl.ac.uk](http://www.ion.ucl.ac.uk)）

問：聽說 Queen Square 不收中風病人？

陳：Queen Square 並非不收中風病人，應該說是很少有機會收中風病人。英國採公醫制度，病人必須先到按自己居住地所登記的 GP 就醫，病情嚴重者才會被轉診給專科醫師。民眾若直接諮詢專科醫師，需自行負擔昂貴的費用。由於 Queen Square 的醫院 National Hospital for Neurology and Neurosurgery 是一個後線的轉診醫院，轉診來此的中風病人一定是很特殊的病例。我隔壁實驗室的研究人員用 TMS 研究腦中風五年了，還是沒辦法有足夠的病人來完成試驗（確實收案人數約幾十位病人）。

問：妳對英國醫學研究的感受如何？

陳：英國學者很認真做研究，連帶影響他們的學生。Queen Square 的研究經費並不是很充裕，但是因為研究做得很好，所以吸引了不少極優秀的人才。許多醫學界突破性的想法，都是在這裡萌芽。我覺得這是歐洲國家研究上的普遍特色，例如 DBS 就是由法國人發明，美國人發揚光大。我由衷佩服 Queen Square 的研究人員，他們普遍使用很少的

研究資源，卻能完成許多重要的研究。可能由於經費限制，Queen Square 實驗室設備大都十分老舊，我曾開玩笑問教授說，「實驗室的設備都是從 Victoria 時代留下來的嗎？」相較美國，英國學者這方面的表現實在是令人佩服。此外，英國醫師與病人的醫病關係有強烈的互信基礎。當年倫敦地鐵爆炸案發生地點就在 Queen Square 附近的車站，交通完全被封鎖。事先我預約了一位病人前來做實驗，他從早上十點一直想辦法「衝入重圍」，努力到下午三點終於如願，令我非常感動。我們告訴病人，這些實驗可能對他們的病情沒有直接的幫助，但是可能對日後患者有所貢獻。這些病人都非常樂意配合，我很敬佩他們的心胸，這是我熱衷投入研究最大的動力。

問：妳覺得英國的醫療制度與台灣最大的不同在哪？

陳：效率！英國的公醫制度造成醫療體系運作緩慢，有些情況下，做 MRI 要等 6 個月，換膝關節要等 18 個月，真是令人難以想像。不管生病多麼不舒服，必須先到居住當地的 GP 就醫，才有可能轉診專科醫師。前年，有位朋友因為蛀牙，難忍疼痛而直接找上專科醫師，花了 900 英鎊（約台幣 50,000 元），幾乎可以買一張機票回台灣治療了。不過，正因為看病昂貴，醫療資源很少浪費，民眾也會注重保健避免生病。台灣老百姓恐怕很難體會英國這麼不方便的就醫方式，然而也許就是因為台灣健保就醫太方便了，才造成醫療資源浪費。台灣與英國的醫療制度，就像兩個極端，一個是極度不方便，一個是極度方便。或許因此我們民眾對健保的滿意度一直很高。

問：您覺得您在出國前與出國後，最大的改變是什麼？

陳：我主要的研究領域並沒有改變，還是 DBS 及 movement disorders。在歐洲這幾年的訓練讓我有機會親炙大師研究的風範，幫助我用不同的角度看待問題及疾病。雖然過的是相對清貧的學生生活，但個人極為珍惜這難得的學習與生活體驗。

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/](http://www.stroke.org.tw/)