

行政院及所屬各機關出國報告
(出國類別：進修)

由內科醫師觀點看慢性病防治

服務機關：台北榮民總醫院
出國人職稱：主治醫師
姓名：胡啟民

出國地區：美國
出國期間：90.8.1. - 91.7.31.
報告日期：91.年9.月10.日

J3/
CO9003856

系統識別號:C09003856

公務出國報告提要

頁數: 13 含附件: 是

報告名稱:

由內科醫師觀點看慢性病防治

主辦機關:

行政院輔導會臺北榮民總醫院

聯絡人/電話:

/

出國人員:

胡啓民 行政院輔導會臺北榮民總醫院 內科部新陳代謝科 主治醫師

出國類別: 進修

出國地區: 美國

出國期間: 民國 90 年 08 月 01 日 - 民國 91 年 07 月 31 日

報告日期: 民國 91 年 09 月 10 日

分類號/目: J3/醫療 J3/醫療

關鍵詞: 慢性病防治

內容摘要: 職於民國九十年八月至九十一年七月赴美國加州大學洛杉磯分校(UCLA)進修一年，進修單位為該校內科學系於2001年新設之「預防醫學暨臨床流行病學」科(以下簡稱為預防醫學科)，進修主題為防治糖尿病與動脈硬化，實際參與該科數項臨床研究，包括糖尿病預防計劃(Diabetes Prevention Program)、多種族動脈硬化研究(Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)、胰島素抗性動脈硬化研究(Insulin Resistance Atherosclerosis Study)···等由美國國家衛生院支持之大型多中心研究計劃(Mega-trials)，本報告將梗述各項計劃之最新進展。除透過參與上述計劃，學習如何經營運作大型多中心研究計劃外，職尚被該科指定於UCLA之臨床研究中心(General clinical research center, GCRC)執行研究計劃，獲得實際在GCRC作業的寶貴經驗，他山之石值得借鏡。在研究技術方面，職在美學習了測量人體胰島素抗性的標準方法—葡萄糖固定試驗(Glucose clamp techniques)與多次取樣靜注葡萄糖耐受試驗(Frequent sampling intravenous glucose tolerance test)，相信有助於今後相關研究之推展。另於進修期間，職參加了「2002年全美營養週」及「2002年美國糖尿病年會」兩項學術研討會，發表會議論文共計4篇。在論文寫作方面，目前已被科學期刊刊出2篇文章，另有2篇文章已被接受即將刊出，並有2篇投稿正被審閱。UCLA內科學系增設預防醫學科，反映了美國醫學的一類思維，預防醫學不再只限於公共衛生的範疇，內科醫師除診治已有疾病的患者外，也須積極針對高危險群對象進行防治。大規模研究資料顯示，某些疾病(如糖尿病)透過服用藥物或改變生活型態，可以預防進展到疾病發作。在實証醫學的支持下，慢性疾病的「二級預防」也應成為內科醫師專業健康服務的重點。

摘要:

職於民國九十年八月至九十一年七月赴美國加州大學洛杉磯分校(UCLA)進修一年，進修單位為該校內科學系於 2001 年新設之「預防醫學暨臨床流行病學」科(以下簡稱為預防醫學科)，進修主題為防治糖尿病與動脈硬化，實際參與該科數項臨床研究，包括糖尿病預防計劃(Diabetes Prevention Program)、多種族動脈硬化研究(Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)、胰島素抗性動脈硬化研究(Insulin Resistance Atherosclerosis Study)...等由美國國家衛生院支持之大型多中心研究計劃(Mega-trials)，本報告將梗述各項計劃之最新進展。

除透過參與上述計劃，學習如何經營運作大型多中心研究計劃外，職尚被該科指定於 UCLA 之臨床研究中心(General clinical research center, GCRC)執行研究計劃，獲得實際在 GCRC 作業的寶貴經驗，他山之石值得借鏡。

在研究技術方面，職在美學習了測量人體胰島素抗性的標準方法—葡萄糖固定試驗(Glucose clamp techniques)與多次取樣靜注葡萄糖耐受試驗(Frequent sampling intravenous glucose tolerance test)，相信有助於今後相關研究之推展。

另於進修期間，職參加了「2002 年全美營養週」及「2002 年美

國糖尿病年會」兩項學術研討會，發表會議論文共計 4 篇。在論文寫作方面，目前已被科學期刊刊出 2 篇文章，另有 2 篇文章已被接受即將刊出，並有 2 篇投稿正被審閱。

UCLA 內科學系增設預防醫學科，反映了美國醫學的一類思維，預防醫學不再只限於公共衛生的範疇，內科醫師除診治已有疾病的患者外，也須積極針對高危險群對象進行防治。大規模研究資料顯示，某些疾病(如糖尿病)透過服用藥物或改變生活型態，可以預防進展到疾病發作。在實証醫學的支持下，慢性疾病的「二級預防」也應成為內科醫師專業健康服務的重點。

一. 目的

40年來，隨著經濟的進步，生活品質的改善，再加上醫療水準的提昇，福利政策的推廣，民眾的生命也愈來愈有保障。台灣地區居民平均年齡，男性已在七十歲以上，女性更達七十五歲以上。然而隨著壽命的延長，人到中年以後所易罹患的各種慢性疾病(例如高血壓、糖尿病、腦中風、心臟病、痛風等)，就更需要長期的醫療與照顧。以糖尿病為例，目前台灣估計有90萬糖尿病患，其中40%左右尚不知本身罹病，在35歲以上之國人，每1000人每年有8人新罹患糖尿病。肥胖或有家族史的民眾，為糖尿病的高危險群，他們一般空腹血糖不是很高，但口服葡萄糖水後血糖即升高。這些人經過若干年後，有部份即會轉變成真正的糖尿病。

疾病的預防可分三個層面，第一層面是預防任何疾病發生，第二層是疾病症狀未出現時，做到早期診斷和治療，第三層面是疾病既已存在，但可減少或預防合併症發生、復健、與緩和病情等。在醫療實務上，以往初級及次級預防常被歸入「公共衛生」的範疇，臨床醫師大多著力於疾病的治療與併發症的處理。但近年來由於若干大型研究資料顯示，某些疾病(如糖尿病)、透過服用藥物或改變生活型態，可以預防高危險群對象進展到疾病發作。在實証醫學的支持下，慢性疾病的「二級預防」也應為內科醫師

專業健康服務的重點。

美國加州大學洛杉磯分校(UCLA)於 2001 年在內科學系內增設「預防醫學暨臨床流行病學科」，(以下簡稱為預防醫學科)。職於該科進修學習一年，茲報告過程與心得如后。

二. 過程

1.預防醫學科:

該科為 UCLA 內科學系 2001 年新設之學科，科主任為 Dr. M.F. Saad, 為 UCLA 內科教授，專長為糖尿病學。該科的型態十分特殊，完全以執行臨床研究計劃為任務，它的大本營不在 UCLA 校園之內，也不設在 UCLA 經營的醫院，而是以獨立研究診所(Research clinic)派出形式，設在亞裔眾多的洛市聖蓋博山谷阿罕布拉市鬧區，方便參加研究受試者到診所受檢。

此研究診所面積龐大，有 45 位員工(Staff)執行 5 項美國國家衛生院(NIH)支持的大型計劃及多項藥界及 UCLA 贊助的個人型研究計劃，研究的內容以糖尿病及動脈硬化防治為主，儀器方面擁有自己的超音波、DEXA 與多種小型儀器，不必藉助外力，即可單獨進行多種測定。

該研究中心，除了具有強大招募收錄受試者的能力外，並以高

品質 data 與努力工作聞名同儕。從上午六時開始作業，一般工作到下午五時，週一開放至週六，有時尚依受試者需求，夜間或週日也開放作業。NIH 曾多次訪問評估該研究中心，對其高水準表現贊譽有加。

2. 臨床研究計劃:

該科受 NIH 委託共執行 5 項大型計劃: 糖尿病預防計劃 (Diabetic Prevention Program, DPP)、多種族動脈硬化研究 (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, MESA)、胰島素抗性動脈硬化研究 (Insulin Resistance Atherosclerosis Study, IRAS)、糖尿病與腎病變家族研究 (Family Investigation of Nephropathy and Diabetes, FIND)、與減重對第 2 型糖尿病健康預後影響研究 (The Study of Health Outcomes of Weight Loss in Type 2 Diabetes, LookAHEAD)。以下謹報告有實際參與的 DPP、MESA 與 IRAS 三項計劃之最新進展。

A. DPP

DPP 為 NIH 支持的大型研究計劃，全美共有 27 個醫學中心參加，收錄 3234 位受試者，他們的空腹血糖在 95~125mg/dL 且口服耐糖試驗 2 小時血糖在 140~199mg/dL，為罹患第 2 型糖尿病的

高危險對象，他們被隨機分成三組*：服用安慰劑組、服用降糖藥物 metformin 組、及密集生活型態改變組。參加生活型態改變組的受試者，要求要達到減重 7%同時每週運動 150 分鐘的目標。

(*原尚有一組服用藥物 troglitazone，但此藥後發現有副作用，由美國市場退出，故此組受試者被排除在試驗之外。)

DPP 原計劃追蹤受試者 4.5 年，但因為結果顯著，所以試驗提早一年結束，平均追蹤時間縮短到 2.8 年，研究發現積極改變生活型態可以降低糖尿病發生率 58%，服用 metformin 組則降低糖尿病發生率 31%，兩者均能有效預防高危險群對象罹患糖尿病。

該研究同時指出改變生活型態預防糖尿病的效果，不分種族男女適用，且在 60 歲以上的受試者效果更佳，可降低發生率達 71%。在年齡較大或體型較不肥胖的受試者，metformin 的效果就比較不明顯了。此研究結果已刊登於 2002 年 2 月 7 日出版的新英格蘭醫學雜誌。

UCLA 預防醫學科共篩選了 3000 多位參加者，由其中收錄將近 300 位合格受試者，在改變生活型態組部分，超過 50%的受試者成功地減重 7%且維持達一年以上，另服藥組也能按時服藥並按時回診追蹤，在長達 3 年的追蹤過程，受試者流失率<3%，在全美 27 個中心成績算得上名列前茅。

目前 DPP 雖已結束，但第二階段 DPP-Outcome 研究接著開始。從 2002 年 9 月起，他們將持續追蹤在 DPP 收錄的受試者，主要在觀察視網膜病變、腎病變、神經病變與動脈硬化等血糖相關併發症發生情形，同時持續觀察尚未發生糖尿病的受試者今後血糖趨勢，相信若干年後，必有重要的結果發表。

DPP 是第一個大型學術研究，證明積極改變生活型態或服用 metformin，可以有效延緩糖尿病發生，此一研究將二級預防糖尿病，由坐而言帶入起而行的階段，內科醫師責無旁貸應將 DPP 的精神落實到臨床實務，以有效預防糖尿病發生。

B. MESA

MESA 旨在比較不同種裔無臨床症狀動脈硬化(Subclinical atherosclerosis)的變化情形。此計劃為 NIH 少數包括華裔為對象的研究計劃，全美共有 6 個醫學中心參與，計劃從社區收錄 6500 位 45~84 歲白人、黑人、拉丁裔及華裔受試者，他們必須沒有任何已知動脈硬化疾病，包括冠心症、中風或周邊血管疾病等，計劃期間每 2 年為一個追蹤單元，共計 8 年。利用電子束電腦斷層(Electron beam computed tomography, EBCT)檢查心臟血管鈣化情形，超音波檢查血管內皮功能、及動脈反射波儀來估計血流動力流變化，同時尚使用磁振造影(MRI)來研究心臟功能與收縮情形。

UCLA 預防醫學科已在 2 年內成功收錄 1100 位受試者，其中將近 70% 為華裔，各項檢查均順利進行，目前已進入第 2 個兩年追蹤單元。MESA 研究除了使用昂貴的 EBCT 與 MRI 來檢查心臟外，尚負有收集各族裔遺傳物質 DNA 的任務，各研究中心將收集到的 DNA 郵寄到 NIH 建立細胞株(Cell lines)。此收集 DNA 工作具體載明於受試者同意書內，而受試者同意書除英文版外，且有西班牙文版及中文版。以接觸到的合格受試者而言，他們都欣然接受這些檢查。換個角度來看，NIH 透過 MESA 收集到的臨床與遺傳資料相當可觀。以這種方式再過數年，NIH 可以掌握世界上主要人種的遺傳資料了。

C. IRAS

IRAS 是美國第一個探討胰島素抗性與動脈硬化關係的大型流行病學研究，依口服耐糖試驗分正常、葡萄糖耐受不良及糖尿病三組，收錄白人、拉丁裔與黑人受試者，共計 1600 位左右，利用頸動脈超音波檢查動脈硬化情形，而胰島素抗性則使用「多次取樣靜注葡萄糖耐受試驗(Frequent sampling intravenous glucose tolerance test, FSIGT)來評估。同一群受試者，在收錄 5 年後，再度回診，接受同樣的檢查，以縱向追蹤胰島素抗性與動脈硬化的關連性。IRAS 的特色是利用測量人體胰島素抗性的標準方法之一——

FSIGT 來直接檢測胰島素抗性，另一重點則是此研究有 5 年追蹤同一族群胰島素抗性的資料，彌足珍貴。

職進修期間，IRAS 5 年追蹤檢查已經完成，各項縱向資料正陸續出爐，職與 Wake Forest 大學醫學院的 D'Agostino 教授利用 IRAS 的 5 年縱向資料，分析了脈搏壓(Pulse pressure)對頸動脈動脈硬化的影響，發現脈搏壓是影響頸動脈硬化的重要因素，而收縮壓對其則無影響。在收錄時受試者脈搏壓每上升 10mmHg，5 年後頸動脈內層-中層厚度(Intima-media thickness)則增加 12.7 μm ，此項分析結果，已寫作成學術文章投稿審閱中。

另，職尚實際參與了 IRAS 第 2 階段「IRAS 家族研究」，此計劃旨在收錄原 IRAS 受試者的家族成員，進行動脈硬化與胰島素抗性的遺傳研究，參加者除接受 FSIGT 外尚須接受腹部電腦斷層檢查以估計腹內脂肪量，作為胰島素抗性關連研究的另項指標。由於原受試者的家族成員散居全美各地，我們必須安排他們旅行與食住問題，UCLA 本身即有旅行社，在行程安排上藉助 UCLA travel center 確實省事不少。預防醫學科在 2 年半之內，成功收錄 800 位 IRAS 受試者的家族成員完成檢測。同樣地 NIH 也透過此計劃收集他們的 DNA，並建立了 cell lines。

職在回國前「IRAS 家族研究」剛剛結束，其第 3 階段「IRAS

大腸癌研究」正在展開。此一階段是以 IRAS 原受試者為對象，主要目的是在追蹤他們的健康狀況，而以大腸癌篩檢為引子，要求受試者回診，以調查其 1992 年以來的疾病史。相信以 IRAS 研究中心的能力，此 Outcome 追蹤，很快也會完成。

IRAS 為大型研究設計的範本，從橫向資料、5 年縱向追蹤，家族遺傳資料，到 10 年 Outcome 追蹤，無所不包。一個研究，在 10 年之內收集到的資料相當精采，同時發表的論文在 120 篇以上，此研究可列為醫學研究設計的經典之作，值得我們參考借鏡。

3. 臨床研究中心(General Clinical Research Center, GCRC):

UCLA 的 GCRC 設在洛市 Westwood 校區主醫院內，病房可收住 10~12 位受試者，其樓下尚設有 metabolic unit 三床，可供該校相關人員日間執行研究計劃之用。職除參與上述各計劃外，尚陸續在 GCRC 工作數月，學習如何在 GCRC 實際作業。以下簡述在 GCRC 工作的個人經驗。

UCLA 的 GCRC 設有副護理長一人，安排受試者進住事項及護理人力的調配，另有專責護理師負責受試者人權保護與安全事項，此二人均獨立向其上司 GCRC 護理長報告。當我們的計劃通過 UCLA 人體委員會及 GCRC 管理委員會審核後，即須安排「工作溝通會

議」，GCRC 護士、營養師、實驗室技師...等全部出席，並且全程錄影。醫師在溝通會議上解釋計劃，GCRC 的工作人員則提問題由醫師解答。工作會議後要繳交全套計劃書，人體委員會同意函與受試者同意書存檔。在進住第一名受試者前，必須先開立「非常仔細」的醫囑，由副護理長審閱，看有無與計劃書不同之處，或執行上有無困難，有無違背醫院安全政策等。進住受試者時，醫師必須繳交受試者同意書正本與醫囑，GCRC 護士會依醫囑執行計劃，凡不在醫囑內之工作，一概不予執行。若要領用藥品，藥房依同意書及醫囑影本發藥，若沒有同意書，則不能領到任何藥品(包括常規用藥在內)。受試者出院後，醫師口述出院病歷，由醫院聽寫人員打字歸檔。受試者出院一週後，帳單即寄到 GCRC，工作人員會核對帳單內容與事前 GCRC 管理委員會通過項目是否符合。符合者由 GCRC 基金付款，不符者由研究醫師自行負責。

此套制度在 UCLA 執行有年並非沒有缺點，主要在床位調派上時有漏洞。因為有許多計劃在 GCRC 執行，研究醫師為搶占床位，事前預約許多床位，但有時受試者爽約或工作人員不能配合執行，造成床位資源浪費。GCRC 的床位與一般床位不能互通，同時搶占床位沒有罰則，都是造成他們占床率不高的原因。

優點來說他們保護受試者因為有專責人員，舉凡受試者血壓升

高、皮膚燙傷...等大小問題，都會立即處理，對醫院與研究團隊而言，也等於受到保護，不致因研究受試者健康問題，而影響整體信譽。GCRC 安全護理師除直接向護理長報告外，尚能直接報告醫學院管理 GCRC 的副院長是非常有效能的角色。此點應為該中心的特色。

4.個人研究

在個人研究技術方面，職在進修期間學習了各種葡萄糖固定試驗技術(Glucose clamp techniques)與 FSIGT。FSIGT 在台灣鮮少有研究團隊擁有完整訓練，而葡萄糖固定試驗以往也只略嘗一二。赴美一年有大量學習及操作機會，成為此行重要收穫。相信以後對「胰島素抗性」與「胰島素分泌」的人體研究，必有相當助益。在論文寫作方面，在美 12 個月共計完成 6 篇文稿，2 篇已刊出，2 篇被接受，另外 2 篇則投稿審閱中。同時在本年 1 月及 6 月，職尚抽空參加「2002 年全美營養週」及「2002 年美國糖尿病年會」兩項學術研討會，除吸收新知外，並發表計 4 篇會議論文。

三. 建議

此次職赴美進修之「預防醫學科」，設在 UCLA 內科學系之下，反映出預防醫學不應只視為公共衛生的一部分，特別是如何預防

高危險群對象罹患疾病，也應成為內科醫師的重要課題。

以上述「糖尿病預防計劃」內的受試者為例，這些高危險群或為病患家屬，或為身型肥胖，人數不在少數，但因為尚未發病現有健康照護系統也雜沓以待，但 DPP 結果說明了藥物治療對高危險對象也有一定預防效果。從身為一位內科醫師的觀點，慢性病的二級防治已進入新的階段，應該有人以此為專業進行相關學術研究，教學及臨床服務。健診科因為以「健康檢查」為主要業務，一年 5000 位受檢者中慢性病高危險群對象實在不少。執行慢性病二級防治工作，本科實責無旁貸。在思考如何具體落實之際，建議若能將本科名稱更改為「預防醫學科」，正為與國際學術接軌之第一步。