

行政院及所屬各機關出國報告
(出國類別：進修)

精神疾病之基因流行病學

服務機關：玉里榮民醫院

出國人職稱：主治醫師

姓名：藍祚鴻

出國地區：美國

出國日期：86/9~90/8

報告日期：90.11.1

行政院及所屬各機關出國報告提要

出國報告名稱：精神疾病之基因流行病學

頁數 7 ，含附件： 是 否

出國計畫主辦機關：教育部、玉里榮民醫院

聯絡人：張啟瑞

電話：(03) 8883141 轉 212

出國人員姓名：藍祚鴻

服務機關：玉里榮民醫院

單位：精神科

職稱：主治醫師

電話：(03) 8883141 轉 653

出國類別：： 1.考察 2.進修 3.研究 4.實習 5.其他

出國期間：86/9~90/8 出國地區：美國

報告日期：90.11.1

分類號/目

關鍵詞：基因流行病學

內容摘要：

基因流行病學在於整合臨床醫學的觀察以及實驗室分子生物學的結果加以系統化的分析解讀，對精神疾病的病因學研究有其重要的地位。

Johns Hopkins 的基因流行病學學門除了在理論上綜合傳統流行病學之方法論，並加上近年來快速成長的基因統計方法，實務上並與醫學院各研究小組密切合作，使學生獲得理論與實作的經驗，對未來生涯的發展裨益良多。

目錄

頁次

壹、 基因流行病學

- 一、 綜論 1
- 二、 流行病學 1
- 三、 家族研究 2

貳、 精神疾病研究

- 一、 躁鬱症傳研究 4
- 二、 強迫症遺傳研究 4
- 三、 Alzheimer 失智症遺傳研究 5
- 四、 研究團隊分工 5

參、 Johns Hopkins 大學簡介

- 一、 流行病學科（公衛學院） 6
- 二、 精神科（醫學院） 6

肆、 結論與展望 7

精神疾病之基因流行病學

職於民國八十六年九月至九十年八月期間，赴美國約翰霍普金斯大學公共衛生學院流行病學系研究所之基因流行病學學門進修博士學位。進修期間修習必修課程之外，亦參與醫學院精神科之遺傳研究工作。以下就是其中經過敘述如下：

壹、基因流行病學

一、綜論

基因流行病學是在 1980 年代初期由 Morton 和 Chung 所發軔的。他們給了基因流行病學一個十分清晰的定義：「研究在親屬團體中發現疾病的病因來解釋家屬之間患病的相似性；以及研究疾病在人群中的遺傳因子。」而基因流行病學所主要探討的內容，則在於探求在人類族群中如何發現疾病發生的控制與預防的目標。而精神疾病的研究在基因流行病學的發展中扮演了極為重要的催生者的角色，舉凡早期的家族傳研究、雙胞胎研究及領養研究等基本方法，都是為屬於行為科學的精神疾病（如精神分裂症、躁鬱症）所量身訂做的。

二、流行病學

流行病學為臨床醫學研究的基礎，並提供了研究方法的支援。疾病之所以引起臨床工作者的注意以至於進一步之研究之動

機，乃在於其過程的相似性以及相似的再發於不同的個體。早期的流行病學起源於大規模之流行傳染病，諸如：天花、霍亂、瘧疾等疾病。從而發展出有系統之研究方法，找出致病之因子並尋求可能防治的策略，進而降低在人群中罹病的比例或傷害之程度。比之於今日之美國 921 恐怖攻擊後之炭疽病菌之生物攻擊或抗藥結核菌之再度流行，皆有賴於流行病學家加以釐清病症之因及途徑，以及相關之危險因子，才能提供公共衛生政策執行者相關的防治措施。

精神病也是流行病的一種，各類精神病在一般人群的盛行率亦一直維持一定的比例而不墜。尤其某些精神疾病對個人社會及經濟所造成的影響是十分長遠而巨大的。是以如何應用流行病學在精神疾病的病因探討上，一直是一個重要的課題。過去由於缺乏一個恆定的操作工具使得此方面之研究一直停滯不前，目前對複雜病如糖尿病、高血壓之相關研究，亦提供同屬複雜疾病之精神病另一個思考的途徑。

三、家族研究

家族研究在精神疾病的病因研究上扮演極為重要的角色，主要原因在於一般人群研究無法避免一個嚴重的誤差可能性 - 人群分類誤差（Stratification bias）。然而此種誤差可以在家族研究

中降低至最低的程度，而此誤差往往對研究結果的解釋造成完全相反的推論。

家族研究的分類依收集對象的不同，可大致上分為：

1. 家族基礎的研究：收集所有家族成員的資訊，一般而言，愈多成員患病的家族，愈有利於分析。

(1) Cohort study：所有成員從出生之後便進入研究之範疇，有助於釐清因果關係。

(2) Case-control study：患病者之家族成員和非患病者之家族成員作比較，有助於尋找危險因子及相關程度。

(3) Cross-section study：提供某一類疾病的家族成員之集聚程度，是否遠比一般人群為高。

(4) Segregation study：研究疾病在家族成員中的遺傳模式。

(5) Linkage study：研究疾病與染色體相對位置的關係。

(6) Atypical inheritance study：研究一些與傳統孟氏遺傳不相符合的現象。例如：Anticipation, Imprinting, mitochondrial inheritance.

2. 雙胞胎的研究：比較同卵雙生雙胞胎及異卵雙生雙胞胎之間的

差異，用以分辨基因及環境的因子在病發生上的比重。

3. 子女領養研究：比較子女在不同的領養家庭中的表現差異性，來辨明是基因還是環境因子扮演較重的角色。
4. Sib-pair 研究：收集的對象為同罹病的兄弟姊妹組，收集的難易度較一般家族的收集為佳，亦有其特殊的統計方法作為分析的工具。
5. Trio 研究：收集的對象為罹病子（女）及其父母，其收集之難易度較 Sib-pair 又更為容易，自有另一特異的統計分析工具，而且是未來極為重要的一重研究方式，因其可完全去除前述之 Stratification 誤差。

貳、精神疾病研究

一、躁鬱症遺傳研究

在附屬醫院精神科的躁鬱症小組中參與其遺傳研究，此一計畫起始於 1985 年由 Dr. Depaulo 領導臨床研究工作，以標準化之評量工具 SADS-DL 來蒐集資料及作成診斷（Best estimate diagnosis），在研究實驗室方面，由 Dr. McInnis 領導跨全人類基因體的 Linkage study 以及後續的 association study，最近在染色體 18, 13, 1 及 8 上發現可能有致病基因之存在。

二、強迫症遺傳研究

在精神科的另一個小組，由 Dr. Nesdt 領導的強迫症研究小組中參與其遺傳研究，本組自 1996 年後蒐集了近 180 個家族，在 2000 年進行 segregation analysis，顯示在這些家族中，強迫症的遺傳模式可能是顯性遺傳的方式。在此基礎上將進一步做 Linkage study 及 association study.

三、Alzheimer 失智症遺傳研究

精神科中的 Alzheimer 失智症遺傳研究有二個小組，一個是由 Mental Hygiene 系所的 Dr. Breitner 領導之失智症小組，另一個則是職加入之 Dr. McInnis & Dr. Susan 領導之失智症 Linkage study 小組，主要有 150 個收集的家族，使用條件化的基因聯鎖研究，目前在染色體第 10 對上發現可能有致病基因存在。

四、研究團隊分工

在醫院中，醫師一般多參與研究工作，住院醫師接受課程指導，有時有一至三個月至實驗室實習，但一般只有 fellow 以上的醫師才會固定在實驗室工作。一般在實驗室或作研究的醫師，一年只有 1~2 個月負責臨床工作，其餘的時間多在從事研究工作。在躁鬱症研究小組中，有臨床評估、實驗室操作、資料整理、分析解讀等工作分組，並定期作討論及擬定下一階段目標。

參、Johns Hopkins 大學簡介

位於美國馬里蘭州巴爾的摩市東郊，鄰近內港觀光區，共有五個

主要校區：醫學院及醫療園區、大學部區（Homehood Campus）海灣觀景區（Bay View Campus）Peabody 音樂校區以及華盛頓市校區。創立於 1876 年，由 Johns Hopkins 所設立，由於校內研究風氣興盛，爭取政府輔助學術研究總金額長年排名全美第一，而醫院之營運亦連續十一年被雜誌評選為全美首選。現僅就二個科所作一簡介：

一、流行病學科（公衛學院）

為全美第一個設立流行病學專科之學校，已有一百多年之歷史，目前亦為全美排名第一的系所，下共設慢性疾病流行病學、臨床流行病學、傳染病流行病學、基因流行病學、職業病及環境流行病學等五大學門領域。職就讀之基因流行病學學門，是由 Dr. Beaty 所領導，主要從事基因因子在疾病防治上之研究，目前研究主題包括先天性顏面缺損、氣喘症、躁鬱症、強迫症等疾病之研究。

二、精神科（醫學院）1913 年成立

目前在全美醫院中排名第六，由 Dr. McHugh 所領導，共有三個醫療中心下設各類疾病的治療研究小組，計有躁鬱症、酒精藥物濫用、焦慮症、藥物研究、兒童青少年精神病、慢性疼痛、社區精神醫學、司法照會精神醫學、憂鬱症、強迫症、精神分裂症等分組。是一個完整的教育研究綜合機構。

肆、結論與展望

- 一、 在後基因解碼 (post-Human Genome decoding) 的時代中，無疑地基因流行病學的方法研究會帶給臨床工作者一個新的契機，如何以有效的方法解讀排山倒海的生命資訊，並作出合理的解釋推論將是未來十年的重要課題。
- 二、 精神疾病的研究在二十一世紀的今日益形重要，在於此疾病所產生的重大影響及可觀的市場商機，如何以知識經濟的角度定位我們在此時代洪流中的角色，是我們必須面對思考的問題。
- 三、 基於分工的需要及機制，在成人精神科的領域，可以參考 Johns Hopkins 精神科的方式，加以細分可以提昇診斷治療的專一性，另一方面亦可增進單一疾病的研究。
- 四、 與國外相關的醫療研究機構之交流極其重要，在此地球村的環境中，我們應保持一定之國際能見度，以期在不久的將來，與世界其他各國享有新的研究成果。