

出國報告（出國類別：進修）

學習兒童青少年廣泛型發展障礙疾病的
基礎分子生物研究與臨床照護的整合計畫
模式

服務機關：國立台灣大學醫學院附設醫院精神醫學部

姓名職稱：林秉毅/ 約聘住院醫師四

派赴國家：美國 / 加州大學舊金山分校自閉症與發展障礙

疾病研究中心（Autism and Neurodevelopment
Program, University of California San
Francisco）

出國期間：100年07月01日至100年09月30日

報告日期：100年12月15日

單位主管核章：



目次

摘要	3
目的	4
過程	6
心得	12
建議事項	13

摘要

職此次有幸獲得師長及同事的支持，參與這次短期的出國進修計畫，得以學習自閉症與其他廣泛性發展障礙疾病的整合型臨床研究機構的運作。從臨床第一線的評估治療，到實驗室裡探討語言、行為、認知的分子生物基礎，收穫十分豐碩。對於美國住院醫師的培訓制度，也有更深入的了解。對於住院醫師而言，能藉由這樣短期進修的機會，了解特定精神疾病可以藉由臨床研究與基礎研究的相輔相成，進一步達成治療與診斷的實證與創新，對於未來精神醫學的走向，也增添更廣闊的視野。

目的

本人在接受臨床住院醫師訓練之前，曾取得遺傳流行病學學位，並從事將近四年的精神疾病基因分析研究。回國後開始投入臨床工作之餘，仍舊持續進行自閉症等精神疾病的基因分析研究。個人深知臨床工作的挑戰，有一大部分來自於病理機轉不明導致診斷與治療的瓶頸。以自閉症為例，病童與家屬的無助，往往來自於藥物與非藥物治療的有限效果，對於相關早期療癒及教育配套措施，也往往沒有實證為基礎的架構。近幾年來，基因體學、神經認知科學，與影像醫學的迅速發展，提供了基礎科學與臨床研究者一線新的希望。

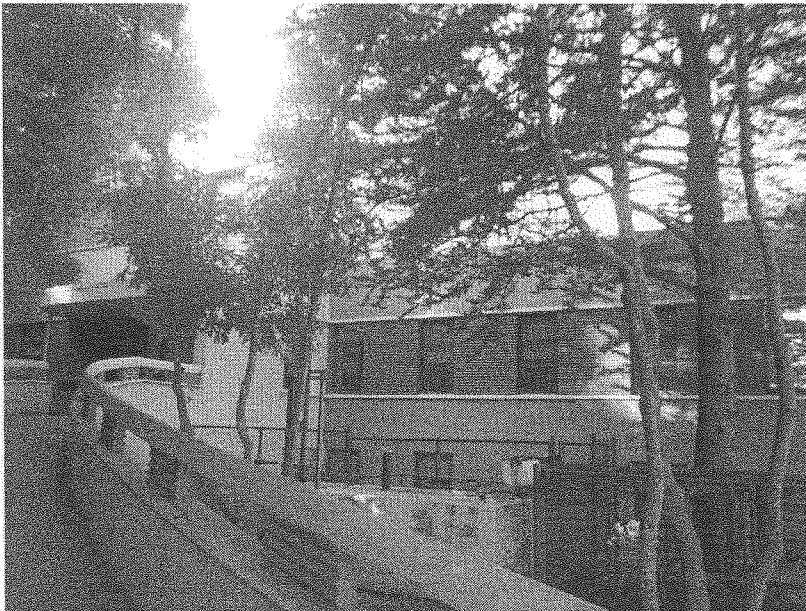
對於臨床工作繁忙的住院醫師而言，短期出國研修正好提供了一個絕佳的研究機會。唯有透過這樣的進修機會，才能兼顧臨床訓練與研究工作，進一步將所學貢獻於院內臨床服務與研究計畫。本人將來的工作目標，希望能兼顧自閉症的生物神經心理研究，與臨床診斷與照護。基因研究將奠定精神疾病生物學上的客觀基礎，以助於測量環境因子、評估藥物療效、教育與諮商計畫效果。最重要的是，藉著這次短期出國進修的機會，我將有機會觀摩兒童青少年精神醫學研究中心的運作模式、基礎與臨床研究整合、轉譯醫學的應用、與住院醫師教學課程安排，等等。這些經驗希望短期內對於我日後臨床工作、教學、研究有更多的啟發，而有所啟發。生物精神醫學為目前美國精神醫學研究重點項目，不論是私人及國家獎助機構，均戮力支持該領域之研究計畫。以自閉症為例，除了 National Institute of Mental Health

(NIMH) 之外，尚有 Simons Foundation 與 Autism Speaks 兩大基金會方式運作的私人機構，贊助許多不同規模的研究，對於自閉症致病機轉及治療之創新發展，均有長遠之貢獻。UCSF 目前是全美自閉症研究重鎮之一，與 Stanford University 等數個醫學中心共同合作許多自閉症相關研究計畫，成果斐然。因此，本人決定申請 UCSF 之參訪學者身分，以便學習觀摩與自閉症臨床與研究整合型的計畫。

過程

本人選擇前往美國 University of California San Francisco (UCSF) 附屬的 Autism and Neurodevelopment Program (ANP) (見圖一)，學習與語言相關的基因結構與功能調控分析。UCSF-ANP 的研究群包含精神科醫師與神經科醫師，在分子生物研究與影像醫學研究成就斐然。UCSF-ANP 的臨床服務與研究對於自閉症的及其他神經發展障礙，採取整合式的研究方法，範圍包含神經影像學，基因體學，神經心理和行為研究。UCSF-ANP 提供了一個基礎研究和流行病學的診斷分類，治療應答器的特點，自閉症的學習方式，和養育子女的療效。該診所合作，在神經生理學研究的自閉症通過腦成像，基因組研究，以及心理生理測量，進一步研究新的藥物，營養干預，以及提供其他新的治療方法。

圖一 UCSF Autism and Neurodevelopment Program



UCSF-ANP 是全美 Autism Center of Excellence 認證的整合型自閉症臨床研究機構之一。該中心包含轉介評估、社區服務等臨床資源，同時擁有基因分析、大腦影像分析、神經生物學研究、神經心理測試等不同實驗室的研究資源。以治療而言，該中心目前有四種大型治療計畫，分別針對不同年齡層，不同治療地點（學校輔導計畫、門診短

期語言、行為復健療程、日間病房、全日病房)，來提供各種需求。自閉症的臨床表現個別差異性極大，因此在臨床照護上，必須要有量身定做的設計。基於此，該中心的研究單位，結合基因遺傳學、神經影像學、神經心理學、藥理學、臨床試驗等跨領域合作，目前至少有二十項正在進行的研究計畫。

因此，我的個人進修計畫，含臨床與基礎研究兩個部份。除了每週前往 Autism Clinic (圖二) 與自閉症專家 Dr. Bryna Siegel 帶領的團隊 (圖三) 一起評估個案、討論治療計畫之外，也藉此機會深入了解該中心與社區以及全美各地醫療機構的網路連結關係。印象最深刻的是，每天初診評估的個案不超過三個，複診回饋的個案也不超過三個。然而因為評估的時間，加上測驗檢查頗為費時，所以門診當日的中午，所有團隊的工作人員攜帶午餐到會議室討論個案，時間相當緊湊。由於與會的成員有臨床精神科醫師、神經科醫師、臨床心理師、遺傳學研究人員、還有小兒科醫師，所以討論的方向相當多元，包含臨床神經精神評估，以及分子生物學方面的討論，相當精彩。

另一方面，我與團隊成員一同參訪中心以外的照護方式，包含 Parenting and Children's Friendship Program 及 Jump Start Program，以便實際了解社區治療的運作模式。UCSF Autism Clinic 標榜的是，他們提供給病人的絕對不只是診斷的專家意見而已，每一個個案都有量身定做的治療計畫，教育計畫等建議。除此之外，

Autism Clinic 之外，我也被安排參觀 UCSF 精神醫學部住院醫師培訓計畫，對於該單位自第三年住院醫師即設定個人學習目標與計畫，尤其是得以選擇純研究訓練；到了第四年，就可以以選修的方式進行不同領域的專研，印象頗為深刻。

圖二 Autism Clinic

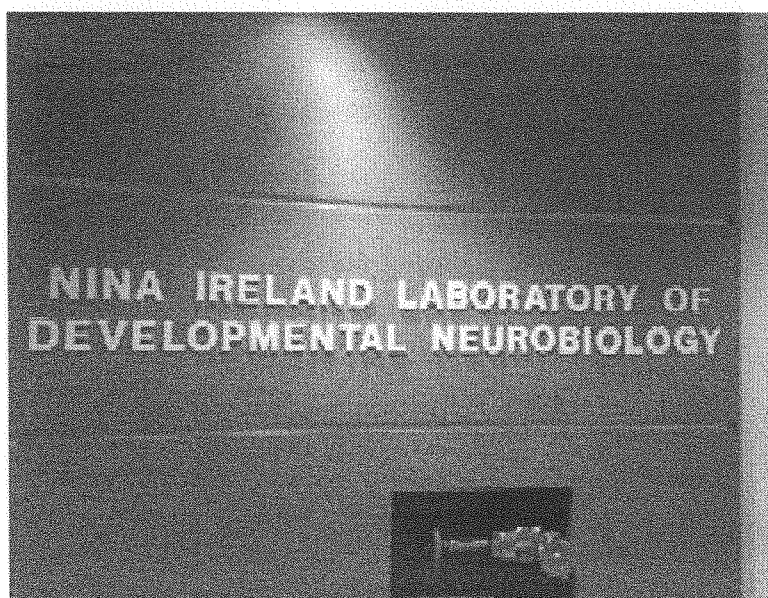


圖三 Dr. Bryna Siegel (左三) 及其團隊



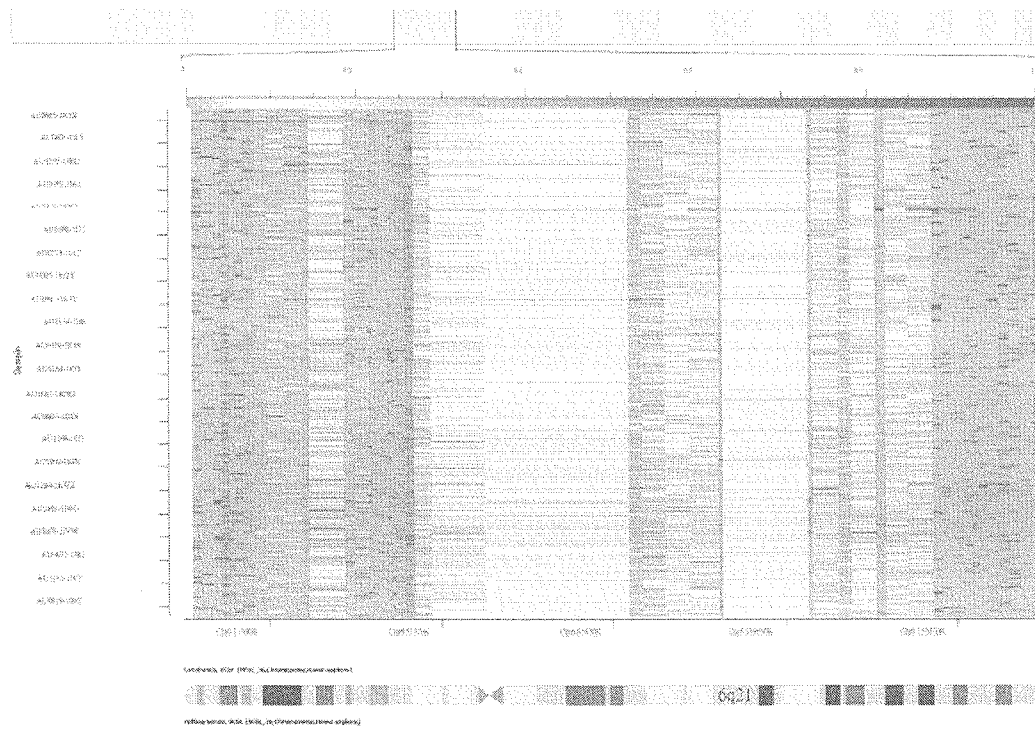
在研究方面，本人亦加入兩個研究團隊：Dr. Lauren Weiss 的基因體學實驗室（圖四）、與 Simons 基金會的腦神經影像研究室，觀摩協助基因研究與影像分析計畫的進行。與 Dr. Weiss 討論過後，我開始著手針對三個大型全基因體單核苷酸變異型 (whole-genome single nucleotide polymorphism) 的資料庫，著手進行資料整合、品質控制、與演化證據之分析。

圖四 UCSF Autism Genetics Laboratory

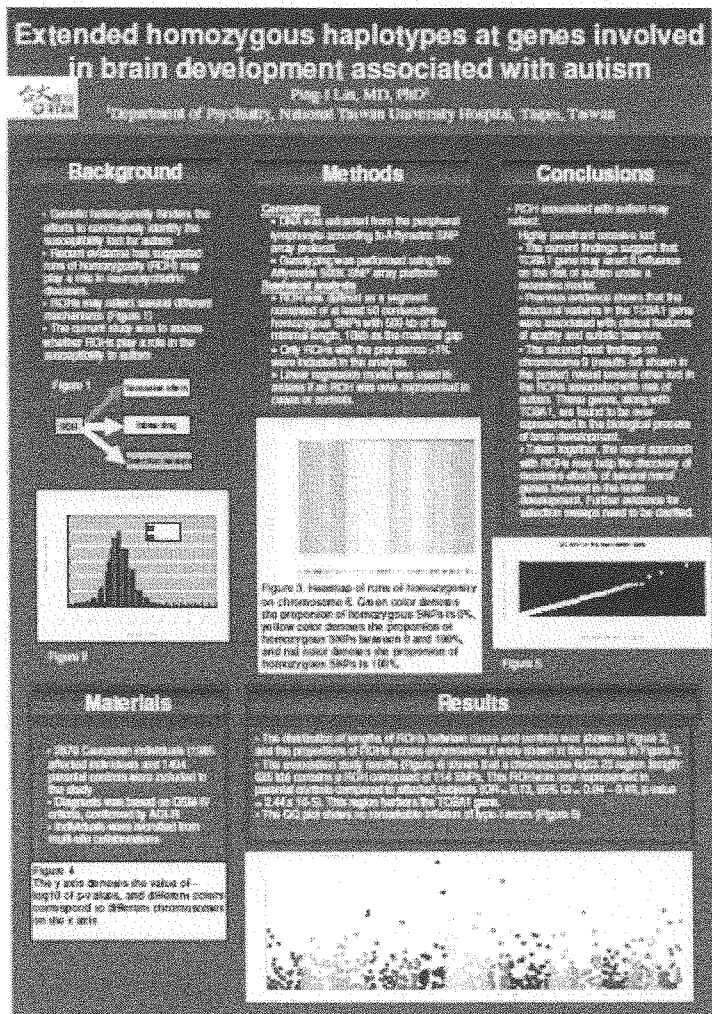


分析結果顯示，我們在第六對染色體（圖五）、第十一對染色體、與 X 染色體發現延伸的同單套體 (extended homozygous haplotypes) 與自閉症可能涵蓋了一些與神經發展的基因。除此之外，位於 X 染色體上的這幾個基因也已被證實曾經在近期演化過程中，有正向篩選 (positive selection) 的痕跡。這項研究成果，已在本年度台灣精神學會年會報告（圖六）。

圖五 Extended homozygous haplotypes on chromosome 6



圖六 年會海報



同時我也進行另一個主題的研究，我計畫專注於語言發展的研究。如此選擇的原因，一方面是個人近期的研究主要興趣，另一方面是因應短期進修的特性，選擇特定研究子題，比較會有可預期的成果。由於該中心跨領域的資源甚多，我雖然固定在遺傳研究的實驗室為主，也有許多機會觀摩腦部影像分析技術，與神經認知心理學的研究方法。藉由定期的實驗室會議，以及與實驗室同仁的討論，在短短的三個月當中，我有幸參與許多尖端的研究討論（如：幹細胞研究），也有機會對自己進行中的計畫持續獲得腦力激盪的機會，進一步獲得合作分享資料的寶貴機會。

心得

自閉症及相關神經發展疾病的診斷與治療一直是臨床醫學的一大挑戰，也是我投入精神醫學的初衷。這次為期三個月在 UCSF 的進修，看到了許多在這個領域未來的可能性。不論是跨領域的研究，跨科際的照護，到延伸至學校社區的教育，都讓我深深感受到「團隊合作」的真諦，乃是網狀聯繫、平行且相互尊重的精神。自閉症的診斷準則仍然在演化當中，猶如神經心理、基因學、腦影像研究的發現、屢屢推翻我們舊的思維一樣。

在臨床照護、住院醫師培訓方面，我也見識到了 UCSF 臨床實務與科學研究並重的特色。與本院精神醫學部不同的是，在神經內科的訓練期間更長（總計六個月；參見表一），應是更著重生物精神醫學的考量。大致上來說，UCSF 的精神醫學部強調以積極創新、與時並進的住院醫師訓練計畫，與本部不謀而合。再次感謝台大醫院師長給予我這次短期出國進修的機會。

表一 UCSF Psychiatry PGY-1 curriculum

	6/21-9/21	9/22-12/21	12/22-3/21	3/22-6/21
Half of the med-neuro class (n=8)	3 mo of med-neuro	3 mo of psych	3 mo of med-neuro	3 mo of psych
Half of the psych class (n=8)	3 mo of psych	3 mo of med-neuro	3 mo of psych	3 mo of med-neuro

註：6/22-6/30 休息

建議事項

如前文所提，本院精神醫學部住院醫師的訓練，可參考 UCSF 設立不同科別之門診，以便讓住院醫師更專注在學習不同疾病之照護模式。除此之外，也可參考該單位加強神經科學的臨床與基礎的訓練，因此系統性注入的實驗室研究經驗，可在資深住院醫師（如，第三年後半年起；參見 表二）時開始安排。如此，應可讓本院精神醫學部的住院醫師教育，更臻完善。

表二 UCSF Psychiatry PGY-3 Residency

Alternative tracks within the PGY-3 year:

Research Track – The research resident training program is for trainees clear in their goal to pursue a research career post-residency, including a research fellowship. Additional information is available at <http://psychmtp.net/Residents> in this track have their PGY-3 year tailored to accommodate their research interest. Thirty percent of their time is allocated for research training, and the remaining 70% is the core outpatient training experience. In the PGY-4 year, significantly more time is allotted for research.

Community Psychiatry Track – At SFGH, a part-time community psychiatry elective is offered to those residents wishing to develop additional expertise working with multicultural public sector patients. Residents treat high-risk pregnant and postpartum women within an integrated multidisciplinary Women’s High Risk OB Clinic located at SFGH one day a week for 6 months.

PGY-3 residents can also choose to complete a one year child psychiatry rotation at SFGH treating children and adolescents (rather than doing the child experience at Langley Porter described above). The Child and Adolescent Service at SFGH is the recipient of a grant to establish a Multicultural Clinical Training Program to serve ethnic minority, disadvantaged children and families with multiple traumas. Residents also have opportunities to learn about consultation, co-management and treatment of Community Health Network patients (the S.F. public health provider clinics).