

①

出國報告（出國類別：進修）

②

提升精神藥物治療的安全性及實證
醫學研究

③

服務機關：台北榮民總醫院桃園分院 精神科

姓名職稱：謝正熙醫師

派赴國家：美國

出國期間：102.8.1 – 103.4.30

報告日期：103.8.25

摘要：

本院精神科的病患，精神分裂症的族群佔極高的比例，且需長期使用抗精神病藥物，需建立使用此類藥物的安全性及研究。

進修的機構是札克爾山坡醫院(Zucker Hillside Hospital)，其精神醫療及研究卓越，美國國家衛生研究院(NIH)再此建立一個全國性的精神分裂症研究中心。

此次進修參與該醫院 Dr. Correll 的研究團隊，評估第二代抗精神病藥對體重及代謝異常的影響，並探討一些重要的危險因子（如 POMC genotype、家族史、baseline BMI、leptin、hyperprolactinemia、及一些 cytokines 等），並比較與其他精神藥物(如抗憂鬱劑及情緒穩定劑)的差別，此研究結果及經驗將可提供未來在本院精神科做臨床研究的重要參考。

此外，實證醫學最高效力及可信度的研究證據，是系統性回顧及統合分析(Systemic Review & Meta-analysis)，Dr. Correll 擅長此領域的研究。此次進修我也參與 2 篇重要的系統性回顧，即探討抗精神病藥物與遲發性運動不能(Tardive dyskinesia，簡稱 TD)的關係，預計今年內將成果發表於國外重要的醫學期刊，並以研究的經驗建立在本院精神科的臨床研究。

目次：

封面：	頁 1
摘要：	頁 2
目次：	頁 3
本文：	頁 4 - 14
一、 目的：	頁 4 - 5
二、 過程：	頁 6 - 12
三、 心得：	頁 13
四、 建議事項（包括改進作法）：	頁 14
附錄（appendix）：	頁 15 - 16

本文：

一、目的：

精神藥物自從 1950 年發展 Chlorpromazine 及後續上市的第一代抗精神病藥，精神分裂症的治療就有很大的進展，於 1990 年代以後，陸續再有第二代抗精神病藥的發展及上市，增加患者及醫師治療精神疾病的選擇。

相較於傳統型(第一代)抗精神病藥物，第二代抗精神病藥物有較少的錐體外症候群 (Extrapyramidal symptoms)，及可能對負性症狀的改善較佳，使得第二代抗精神病藥物逐漸成為治療精神病的主要用藥(Leucht et al., 2013)。

近幾年來，第二代抗精神病藥物造成的的體重增加及代謝症候群（例如血壓、血脂、血糖及腰圍的異常），引起精神醫學界廣泛的重視及進一步研究探討 (Correll, 2007; Henderson & Doraiswamy, 2008)。

然而目前針對第二代抗精神病藥物所引起的體重增加及代謝症候群，研究的結果並不令人滿意，包括生物及基因方面的危險因子、交互作用的機轉與其他精神藥物 (如抗憂鬱劑)的比較，結果仍不確定。而在青少年的精神疾病族群，這方面的探討較缺乏，有進一步研究的必要(Simon, van Winkel, & De Hert, 2009)。

考慮到本院精神科的族群，以精神分裂症的族群佔極高的比例，且病患需長期使用抗精神病藥物，亦增加造成的體重增加及代謝症候群的可能性，所以建立這群慢性精神病患關於這方面的藥物治療安全性是很重要的。本次進修的主要目的之一，學習關於抗精神病藥物引起體重增加及代謝症候群等副作用的研究模式，並針對本院的精神分裂症族群在未來建立一個追蹤研究計劃。

美國北岸長島猶太健康醫療體系(North Shore - Long Island Jewish Health System)，是紐約地區著名的醫療院所，並在醫院評鑑表現名列前茅。此醫療體系擁有 16 家醫院及 400 個聯合診所，員工達 40,000 人，包括 North Shore University Hospital 及 LIJ medical center (長島猶太醫學中心)等著名的醫院。

這次進修的醫院為札克爾山坡醫院 (Zucker Hillside Hospital)，隸屬於北岸長島猶太健康醫療體系，地理位置處於長島猶太醫學中心(LIJ medical center)的院區。它是一家精神醫療完善及研究卓越的精神科醫院，並在其主任 Dr. John Kane 的長年的領導下，在精神分裂症及精神藥物學的學術地位崇高，所以美國國家衛生研究院(NIH)再此建立一個全國性的臨床研究中心(Clinical Research Center for the Study of Schizophrenia)，負責研究精神分裂症的治療。

此次進修的指導教授為 Dr. Christoph Correll，其為札克爾山坡醫院精神研究部門的主任，也是醫學院(Hofstra North Shore-LIJ School of Medicine)的教授，其專精於精神分裂症的藥物治療，是國際知名的藥物學專家，常受邀於歐美及亞洲的國際知名精神醫學會議演講，也曾來台演講 2 次，分享其精神藥物治療的經驗及研究成果。

此外，Dr. Correll 更是擅長於系統性回顧及統合分析 (Systemic Review & Meta-analysis) 的研究，在分析的方法經驗豐富，其團隊發表文章上百篇，更有數篇投在排名前三名的精神醫學雜誌(Kishimoto et al., 2013; Vancampfort et al., 2013)。

綜合上述，此次進修的目的是加入 Dr. Correll 的研究團隊，學習關於第二代抗精神病藥對代謝症候群影響的研究模式，並且學習及實際執行系統性回顧及統合分析的研究。

二、 過程：

(一) 通過體檢、醫學研究規範課程及取得識別證

抵達美國的第一件事就是需要到醫院進行體檢，因為體檢部需要有麻疹及水痘等抗體的實際濃度(titer)，所以需要再抽血重新檢驗。在等待結果的期間，需要參加關於醫學研究規範及倫理的課程，在通過電腦考試及取得證明，才能進行研究工作。

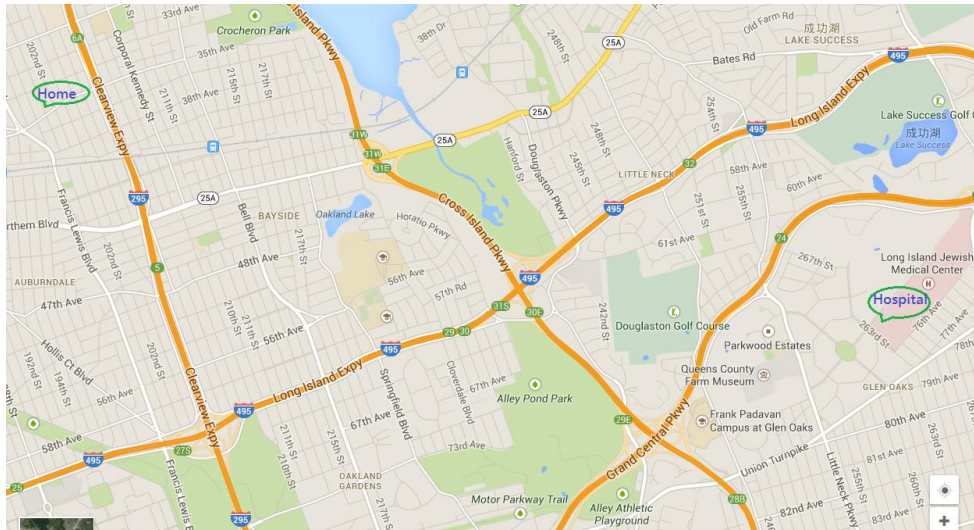
血液檢驗約 1 週左右就出來，在行政部門協助下，很順利地取得識別證，用此識別證便可開車自由進入院區及各個病房，並在 2013 年 8 月初就能夠加入團隊參與研究。

(二) 辦公室安排取得電腦帳號、ID

在報到後，Dr. Correll 帶領我認識精神醫學研究 (Psychiatry Research) 的行政部門人員及秘書，主要為了安排辦公室、申請及電腦帳號 ID、及未來可能需要的相關行政協助。電腦帳號 ID 約花了 2 週的時間，才取得進入權限，而辦公室先安排於後棟位置，再於 10 月份因上海精神院所的李醫師進修完成返國，而移至前棟較寬敞且有窗戶的位置(room 118)。室友為大日本住友製藥株式會社的一位研究員。

(三) 交通及住宿

本人住的地方為皇后區(Queens)，距離醫院約開車 25-30 分鐘，需銜接 2 段高速公路到達，路程適中並沒有太遠，使用識別證即可進入院區停車。



住家到醫院的地圖，需開車約 30 分鐘

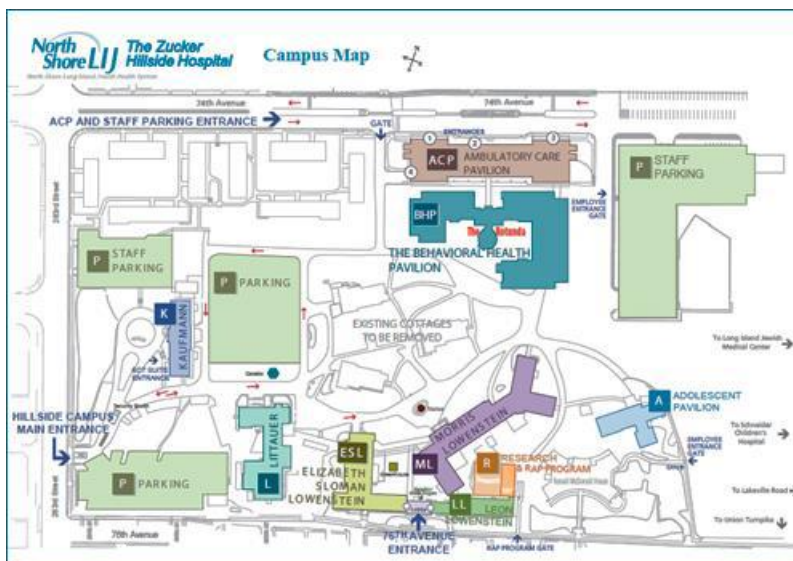


住家(白色的房屋)及車子



醫院(ZHH)精神研究大樓(Psychiatry Research)

(四) ZHH 醫院院區病房位置及醫院用餐



團隊的辦公室位於 Leon Lowenstein (LL)大樓內，平常開會及討論的地點也在此棟大樓，我的辦公室位於 1F。而研究要收案的地點，以 Behavioral Health Pavilion 新大樓為主，此大樓有 4 個病房。另外門診的主要位置為 ACP 及 ESL 大樓的門診部。

而每週三上午精神部的專題演講，在 Sloman Lowenstein Auditorium(演講廳)舉行；另外於週二下午，也有 Psychiatry Research 各個團隊的研究討論或外賓演講，整個醫院的教學及研究的活動可謂豐富。

ZHH醫院一角，緊鄰LIJ醫學中心



冬天下班前，住院病房大樓一景

醫院有多個簡易餐廳，但較大選擇多的是位於 LIJ medical center 的員工餐廳。但是很多人會自己準備簡易的午餐，經濟又實惠。

(五) 團隊成員及研究計畫

團隊的主持人是 Dr. Christoph Correll，他是 Hofstra North Shore-LIJ School of Medicine 醫學院的教授，也是 Albert Einstein College of Medicine 的副教授。他的原國籍是德國，在德國及英國完成醫學教育後，再於 Zucker Hillside Hospital 接受精神科住院醫師訓練及兒青次專科訓練，升任主治醫師後便一直從事精神醫學的研究。

團隊共約有15人，包括3位專任的研究助理 (Kapoor, Sheridan, Al-Jadiri)，分別負責3個研究計畫，研究分別為：

- (1) 兒青精神病患體重增加及代謝異常的危險因子研究，“092” or “weight gain” study。

- (2) 青少年情緒疾病研究 “Adolescent Mood Disorder Study” (AMDS)。
- (3) 改善青少年患者使用抗精神疾病的代謝異常 (Improving Metabolic Parameters of Antipsychotic Child Treatment, “IMPACT”)

此外團隊一半以上的成員，皆在Dr. Correll的指導及合作之下，執行是系統性回顧及統合分析(Systemic Review & Meta-analysis)的研究，題目從抗精神疾病的治療療效、對精神分裂症的復發預防、藥物副作用的盛行率及與基因（BDNF Val66Met polymorphism）的關係、到未治療的病程與治療療效的關係，主題豐富，內容十分深入，每人也都頗有收穫(Kishi, Sevy, Chekuri, & Correll, 2013; Miura et al., 2014; Takahashi et al., 2013)。



團隊在研究會議結束後，合影於 BYCK meeting room，中間藍衣服為 Dr. Correll

(六) 團隊工作活動及院內的教學演講

(1) 團隊會議 (Team meeting)：約為每週 1 次，地點在 BYCK 會議室，討論團隊的所有研究計畫的進度。

(2) 青少年情緒疾病研究(AMDS consensus meeting)的診斷會議，每週一上午

的 10-11 點，在 2 樓的 225 辦公室，討論所有青少年的診斷，已達成一致性共識。

(3) 精神部的專題報告(**Grand Rounds**)：每週三上午 11AM，在 Sloman Auditorium 舉行。上半年及下半年的第一次報告，是部主任 John Kane 的部門報告；其中的一部份由院內的醫師做專題報告，大部分邀請國內知名學者演講，並做學術交流。

(4) 學術研討會或專題討論會 (**Research seminars**)：On Wednesdays at 2pm in the BYCK conference room.

(七) 參與病患體重增加及代謝異常的危險因子研究

此次進修參與了『青少年體重增加的研究』，追蹤及評估第二代抗精神病藥對體重及代謝症候群的影響。這是一個為期 10 年的研究，預計要收案 820 員的兒童青少年患者，追蹤的時間為 12 週，個案的來源為 3 個國家衛生研究院(NIMH)的研究計畫，及在醫院接受第二代抗精神病藥治療的兒童青少年患者，所以研究並不涉入或影響病患的治療。

此研究的主要目的有 2 個，一是探討 POMC genotype 及一些生物因子對體重及代謝異常的關係，這些因子包括家族史、基礎的身體質量指數(Body Mass Index, BMI)、leptin(瘦體素)、高泌乳素血症(hyperprolactinemia)等。

第二個的主要目的為探討一些因子在治療前期(治療的第 1、2、3 週)的急性改變，是否能預測抗精神病藥對治療結束(即治療 3 個月後)的體重增加及代謝異常，這些因子包括：prolactin, leptin, adiponectin, TNF- α , CCK, interleukines 等。

此研究的次要目的有 2 個，一為描述六個抗精神病藥物的代謝副作用，包括 Olanzapine, Clozapine, Risperidone, Amisulpiride, Quetiapine, Aripiprazole。另一個次要目的是比較患者以第二代抗精神病藥物治療的代謝副作用，是否與其他精神藥物（如抗憂鬱劑及情緒穩定劑）有所不同。

評估的部分有四次，初評是在治療前，項目包括個案的症狀及診斷(SOPS,

BPSS, SCID or K-SADS-E)、精神及代謝疾病家族史、出生及發展史、過去的精神治療及藥物遵從性。複評則有 3 次，第 1、2、3 的月，另外除了症狀評估，也包括抽血及身體評估及測量。

本研究針對兒童青少年精神患者，此研究結果將提供臨床醫師抗精神病藥物治療安全性的一個重要參考或依據。

(八) 執行系統性回顧研究及統合分析

實證醫學最具效力及可信度的研究證據，是系統性回顧及統合分析(Systemic Review & Meta-analysis)，而 Dr. Correll 非常擅長此領域的研究，經驗豐富，且其團隊發表文章上百篇，更有數篇投在排名前三名的精神醫學雜誌。此次進修亦參與 2 篇重要的系統性回顧，即探討抗精神藥物與遲發性運動不能(Tardive dyskinesia，簡稱 TD)的關係。

關於這方面的研究，Dr. Correll 已經於 2004、2007、2008 年發表過 3 篇回顧文獻，此次的回顧研究，是做一個資料研究的更新，因為近幾年有更多的抗精神藥物使用經驗被發表，且有其他學者認為第 2 代抗精神藥物關於 TD 的副作用並沒有優於第 1 代精神藥物(Correll & Kane, 2007; Correll, Leucht, & Kane, 2004; Correll & Schenk, 2008)。

研究的方法是先在文獻資料庫搜尋關於 TD 及抗精神藥物的研究，初步發現有 26 篇研究報告使用抗精神藥物的精神科患者的 TD 盛行率或發生率。再去區分關於使用第 2 代或第 1 代抗精神藥物，其比率有無不同。

我們發現 26 篇研究(N=9,550, mean age=43.8 year, 66.9% were male)，大部分患者為 schizophrenia spectrum disorders (N=7,854, 78.9%)。

關於 TD 盛行率方面，第 2 代抗精神藥物的加權平均估值為 24.2% (95% confidence interval [CI]=19.0-30.2)，第 1 代抗精神藥物為 32.6% (95% CI=28.6-36.9)，兩者混合使用的比例為 25.7%。進一步比較發現，第 2 代及第 1 代抗精神藥物的確有明顯的差異 (Q=5.163, p=0.023)。

我們也發現其他影響 TD 危險性的因子包括較老的年紀 (RC=0.062, p<0.001)，高的藥物劑量 (RC=0.002, p=0.023)、較長的病程 (RC=0.085,

p<0.001)、及合併椎體外症候群(EPS)藥物副作用(RC=0.028, p=0.007)。

此兩篇的研究，一篇已經在論文撰寫，另一篇也將進入資料的分析，預計今年內將此 2 篇成果投稿於國外重要的醫學期刊。

(九) 電子圖書館、資料搜尋及分析軟體

執行系統性回顧研究及統合分析，首先最重要的是完整及有效率的文獻搜尋，這需仰賴資源豐富的電子圖書館。北岸長島猶太健康醫療體系的電子圖書館為 EMIL (Electronic Medical Information Library)，其館藏種類豐富，幾乎涵蓋主要的醫學期刊，所以在執行系統性回顧研究，可謂相當得心應手。

依我做這次的系統性回顧的經驗，幾乎 9 成至 9 成五的文章全文皆可自行從 EMIL 尋找下載，其餘藉由圖書館的館際服務皆可拿到，且館際服務效率高，約 2-3 天便可以電子檔寄給我。



EMIL 電子圖書系統，館藏豐富，也可在院外搜尋下載期刊全文

三、心得：

對我來講，出國進修是一件非常好的事情，不但可以加入美國著名精神科醫院的研究團隊，觀摩及學習同儕在精神領域的研究模式及方法學，增進自己醫學新知，也能瞭解美國的醫療及醫院環境，收穫很多。

在研究方面，我有執行系統性回顧及統合分析研究的經驗，並熟悉此研究的方法及要領，我未來會繼續從事系統性回顧及統合分析的研究，相信自己也可以獨自完成此類的研究。此外，我希望不久的將來能在本院精神科組成一個團隊，從事此類的研究。

進修指導教授 Dr. Correll 的研究經費在醫院排名並沒有名列前茅，但卻能做出相當出色的研究，知名度享譽國際，原因之一主要是善加利用資源及廣泛地與他人合作。我參與研究團隊追蹤第二代抗精神病藥對體重及代謝異常的影響，對這方面研究有深入的瞭解。未來即便我的研究經費可能不多，但我會與總院（台北榮總）的研究團隊多加合作，參與他們的計畫，並建立在本院臨床可行但又不會花費很多的研究模式。

我出國進修另外一件重要的收穫，是能夠深入瞭解美國的社會文化及生活模式。學習西方文化的優點，包括對人的尊重及禮貌、做事的嚴謹、自動自發及責任感、在公共場合較有秩序及不喧鬧、勇於表達自己的意見及想法、同學及同事的某些幽默感、及對英語的更佳信心，都令我進修之旅，滿載而歸。

對於美國生活環境，我覺得空氣及水是比较乾淨的，居住環境也較無污染及寬敞的、及對食物安全的信任等。雖然台灣土地較小、人口較密集、資源較不豐富，但這是我們政府及人民可以努力的目標，創造一個乾淨及安全的社會與環境。

不過關於美國的就醫及醫療保險，我便不敢贊同，因為其醫療保險費相當高，而且每次看病需要自費一筆自負額，而且很多對精神疾病並無涵蓋或者需在加付一筆錢。相對的，台灣的健保保費便宜，自負額不高，醫療品質也不差，可謂價廉物美；而且對弱勢及重大疾病提供優惠，讓精神疾病患者得到不少幫助，國人應該引以為傲，並加以愛護珍惜。

四、 建議事項（包括改進作法）：

出國進修學習是一件非常好的事情，我希望政府能持續給予經費，甚至提供更多的機會及經費，鼓勵並支持我們的優秀人員出國進修，增加國際觀，而這批人員回國會帶來不同的見解及想法。

就像台積電董事長張忠謀在 2012 年以『60 年後的大學生涯』演講題目所強調的，大學生可以去做兩件好事，第 1 件是要多出國學習，因為他認為在讀哈佛的一年，奠定了他人生重要的經驗。

本院屬於區域醫院，研究經費及資源難以與醫學中心相提並論，但醫療人員該應仍需被鼓勵從事研究工作。希望醫院在給予每年研究經費的名額及總金額能夠再增加，並對同仁的論文發表的獎勵不要給於太多的限制。比如：目前規定醫師發表論文獎勵申請每人每年以一次為原則，第二篇論文則獎勵金額以半數計算，最多申請 2 篇為限。此規定似乎暗示醫師不要做太多研究，每年 1 篇就夠了，希望退輔會及醫院能放寬此規定。

醫療及研究資源的整合很重要，以本院的電子圖書館是採用『榮民醫院醫學資源數位化合作網』，但是其全文期刊十分有限，常常找不到醫學期刊的全文，以致無法獲得醫學新知或最新的研究進展；而透過館際期刊查詢服務，則緩不濟急，也要個人自掏腰包來付查詢費用。相對的，總院（台北榮總）的電子圖書館資源相當豐富，常常可立即查到新的期刊全文，這對做系統性回顧及統合分析的研究助益很大，建議總院（台北榮總）應該開放電子圖書館給榮分院來使用，至少需要開放給從事研究的醫療人員。

院際的醫療或研究人員合作及交流是很重要的，希望總院應做更多的醫療或研究資源的垂直整合。比如若分院某些科的醫師或醫療人員暫時人力不足，希望總院能夠隨時給予人員的支援，並增加人員的流動性。若總院有大型的研究計畫，也可將榮院納入及邀請相關的醫療人員，甚至分享一些研究經費給資源較少的榮分院。

附錄 (appendix) :

- Correll, C. U. (2007). Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder: a systematic review and pooled analysis of short-term trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 46*(6), 687-700. doi: 10.1097/chi.0b013e318040b25f
- Correll, C. U., & Kane, J. M. (2007). One-year incidence rates of tardive dyskinesia in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics: a systematic review. *J Child Adolesc Psychopharmacol, 17*(5), 647-656. doi: 10.1089/cap.2006.0117
- Correll, C. U., Leucht, S., & Kane, J. M. (2004). Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry, 161*(3), 414-425.
- Correll, C. U., & Schenk, E. M. (2008). Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry, 21*(2), 151-156. doi: 10.1097/YCO.0b013e3282f53132
- Henderson, D. C., & Doraiswamy, P. M. (2008). Prolactin-related and metabolic adverse effects of atypical antipsychotic agents. *J Clin Psychiatry, 69 Suppl 1*, 32-44.
- Kishi, T., Sevy, S., Chekuri, R., & Correll, C. U. (2013). Antipsychotics for primary alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry, 74*(7), e642-654. doi: 10.4088/JCP.12r08178
- Kishimoto, T., Agarwal, V., Kishi, T., Leucht, S., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2013). Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. *Mol Psychiatry, 18*(1), 53-66. doi: 10.1038/mp.2011.143
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Orey, D., Richter, F., . . . Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet, 382*(9896), 951-962. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3
- Miura, I., Zhang, J. P., Nitta, M., Lencz, T., Kane, J. M., Malhotra, A. K., . . . Correll, C. U. (2014). BDNF Val66Met polymorphism and antipsychotic-induced tardive dyskinesia occurrence and severity: a meta-analysis. *Schizophr Res, 152*(2-3), 365-372. doi: 10.1016/j.schres.2013.12.011
- Simon, V., van Winkel, R., & De Hert, M. (2009). Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *J Clin*

Psychiatry, 70(7), 1041-1050.

- Takahashi, T., Uchida, H., John, M., Hirano, J., Watanabe, K., Mimura, M., . . . Kishimoto, T. (2013). The impact of prolactin-raising antipsychotics on bone mineral density in patients with schizophrenia: findings from a longitudinal observational cohort. *Schizophr Res*, 147(2-3), 383-386. doi: 10.1016/j.schres.2013.04.015
- Vancampfort, D., Vansteelandt, K., Correll, C. U., Mitchell, A. J., De Herdt, A., Sienaert, P., . . . De Hert, M. (2013). Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Am J Psychiatry*, 170(3), 265-274. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12050620