

出國報告（出國類別：國際會議）

參加第十三屆世界生物精神醫學會
13th World Congress of World
Federation of Societies of Biological
Psychiatry (WFSBP)

服務機關：台北榮總精神部

姓名職稱：白雅美，師一級主治醫師

派赴國家：丹麥哥本哈根

出國期間：106/6/17- 106/6/25

摘要

World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)世界生物精神醫學會為國際重要精神醫學組織，台灣為62國家會員之一，且為少數中國未加入之國際組織，報告人為台灣生物精神醫學會理事，代表學會參加，積極維持台灣在國際精神醫學會議之參與。此會議涵蓋面向廣，國際重要學者均與會，從目前精神醫學熱門研究方向、最新發展、未來值得注意之精神疾病、到 WFSBP 各種精神疾病最新治療共識，會議內容豐富，收穫良多。

此次於會議中發表論文: Structural and Functional Correlates of Serum Soluble IL-6 Receptor Level in Patients with Bipolar Disorder。報告人近年來研究著重於精神疾病發炎反應，此次會議有相當多場與此主題相關，顯示此主題為未來精神醫學研究重要方向，也啟發未來研究方向思考。在會議中與國際精神藥理學會專家再度聚會，也商討 2020 年 CINP - The International College of Neuropsychopharmacology 在台灣舉辦國際會議的可能，希望增加台灣精神醫學研究在國際的能見度與聲譽。參加此會議達到促進國際交流，學習精神醫學新知之目的。

關鍵詞: 生物精神醫學、雙極症、神經發炎反應

目次

| | |
|---------|--------|
| 一、 目的 | 頁 4 |
| 二、 過程 | 頁 5-11 |
| 三、 心得 | 頁 12 |
| 四、 建議事項 | 頁 13 |

一、 目的

World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)世界生物精神醫學會為國際重要精神醫學組織，台灣為 62 國家會員之一，且為少數中國未加入之國際組織，報告人為台灣生物精神醫學會理事，代表學會參加，積極維持台灣在國際精神醫學會議之參與。此會議涵蓋面向廣，國際重要學者均與會，從目前精神醫學熱門研究方向、最新發展、未來值得注意之精神疾病、到 WFSBP 各種精神疾病最新治療共識，會議內容豐富，收穫良多。

此次於會議中發表論文: Structural and Functional Correlates of Serum Soluble IL-6 Receptor Level in Patients with Bipolar Disorder。報告人近年來研究著重於精神疾病發炎反應，此次會議有相當多場與此主題相關，顯示此主題為未來精神醫學研究重要方向，也啟發未來研究方向思考。在會議中與國際精神藥理學會專家再度聚會，也商討 2020 年 CINP - The International College of Neuropsychopharmacology 在台灣舉辦國際會議的可能，希望增加台灣精神醫學研究在國際的能見度與聲譽。參加此會議達到促進國際交流，學習精神醫學新知之目的。

二、 過程

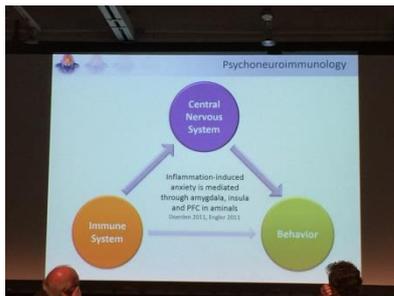
報告人經卡達轉機抵達哥本哈根後，便立即到會場開會。此次會議在哥本哈根 Bella center 會議中心舉行，位於哥本哈根市中心東南方，距離機場不遠，



門口有捷運 M1 線。旁邊的 AC 萬豪酒店，一棟雙塔設計的建築，從不同的角度看起來有不同的樣貌，相當有特色，但房價昂貴，報告人

只住在附近商務旅館。以下報告幾場重要的 symposium:

1. **Psychoneuroimmunology**。主持人為年長的 Brain Leonard 教授，他在 20 多年前即對此領域進行研究，當時算冷門的領域，多數研究者專注於 neurotransmitter 及新藥物的發展，但他一直持續此領域研究至今。當 monoamine theory 及藥物治療發展達到瓶頸時，近年來 psychoneuroimmunology 才受到重視。德國 Labrenz 教授先



以動物研究假說顯示發炎時 amygdala、insula、cingulate cortex 與 fronto-parietal network 的

functional connectivity 降低，而 thalamus 與

cerebellum 的 functional connectivity 增加導致

anxiety。再以 healthy men 接受 LPS 注射刺激發炎

反應，發現 TNF- α 、IL-6 濃度與 anxiety state 成顯

著正相關。接下來德國學者 Oliverira 報告

| Body Group | Anti-AB seroprevalence, % (%) | | | | | |
|---------------------------|-------------------------------|------------|------------|------------|------------------|---------------------|
| | Anti-Grp94 | Anti-Grp78 | Anti-Grp70 | Anti-Grp72 | Anti-Grp78+70+72 | Anti-Grp94+78+70+72 |
| GRAS patients (n=148) | 38 (26.4) | 7.0 (4.7) | 18 (12.2) | 44 (29.7) | 9.0 (6.1) | 76 (51.3) |
| Healthy controls (n=148) | 28 (19.0) | 3.3 (2.2) | 19 (12.9) | 7 (4.7) | 1.0 (0.7) | 57 (38.4) |
| GRAS patients (n=128) | 17 (13.3) | 1.6 (1.2) | 17 (13.3) | 4 (3.1) | 0.0 (0.0) | 38 (29.7) |
| Healthy controls (n=128) | 25 (19.5) | 1.6 (1.2) | 17 (13.3) | 2 (1.6) | 1.0 (0.8) | 46 (35.9) |
| Patients controls (n=128) | 9 (7.0) | 0.0 (0.0) | 3 (2.3) | 1 (0.8) | 0.0 (0.0) | 13 (10.2) |
| TOTAL (n=504) | 208 (41.3) | 13.3 (2.6) | 108 (21.4) | 68 (13.5) | 11.0 (2.2) | 308 (61.0) |

Note: GRAS patients are schizophrenia individuals of the GRAS data collection. GRAS controls are the respective healthy control subjects.

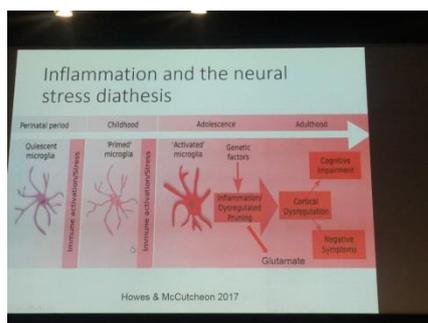
SD difference in Ig isotype or other distribution among groups

Autoantibodies against NMDAR1。其實不論在 schizophrenia, affective disorder, normal control 都有約 10% 為 anti- NMDAR1 seropositive，而且比例隨年齡而增加，目前 glutamate 為精神醫學重要研究領域，against NMDAR 之臨床重要性仍值得探討。

巴西 Garcia 學者報告 oxytocin antibody 與 antenatal depression 產前憂鬱症之相關性。Antenatal depression 盛行率約 7.5-19%，對之後母親角色、產後憂鬱、精神疾病、自殺有負面影響，其發生與 HPA axis 有關。研究指出 vasopression 及 oxytocin 之 autoantibodies 濃度與 depression 成負相關。有抗體者較少發炎反應，減少 antenatal depression。澳洲 Weickert 學者報告高 CRP 濃度與 acute psychotic、schizophrenia 認知功能退化有關。一般正常人 CRP 濃度低於 3mg/L，但在 acute psychosis 與慢性 psychosis 都約有 60%個案 CRP> 3mg/L。CRP level 可做 psychosis 及認知功能之 Biomarker。法國 Berna 學者也提出發炎反應、代謝症候群、與認知功能退化及疾病復發相關性，總結此 symposium 以各種發炎反應探討精神疾病，結果相當有趣，未來仍有許多發展空間。

2. Glutamatergic and inflammatory mechanism in schizophrenia: UK King' s college

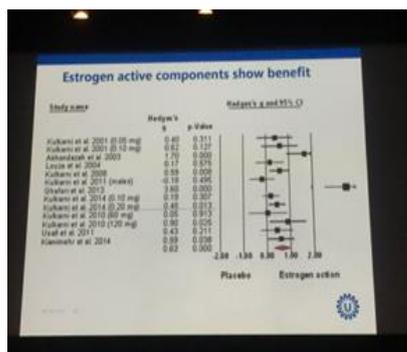
Howes 教授團隊發展 microglia-TSPO marker(Brain levels of 18-kDa translocator



protein)，發現 schizophrenia 及高遺傳危險個案之 TSPO marker 增加，且與精神症狀、腦部灰質減少成正相關。且 antipsychotic 無法降低 TSPO

marker，而 Ketamine 增加 TSPO 及精神症狀嚴重度，顯示 antipsychotic 治療對負性症狀及認知功能效果有限，與目前精神疾病治療瓶頸有關，未來研究有關 microglia 與發炎反應機轉值得期待。

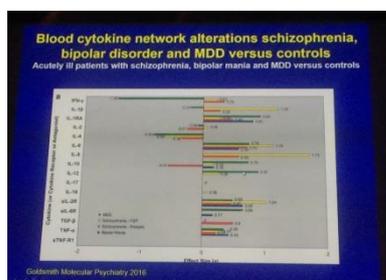
3. Hormone augmentation as a new treatment for patients with schizophrenia. 荷蘭



Boer 學者認為 schizophrenia 從發病年齡、症狀、腦影像及預後來看為 gendered disorder，所以 hormone 治療可能有其角色。Meta-analysis 顯示 DHEA、Pregnenolone、oxytocin 無顯著效果，只

有 estrogen active components 顯示有效。Selective estrogen receptor modulators (SERMs)較 estrogen 安全，如 Raloxifene 可改善精神症狀及認知功能。

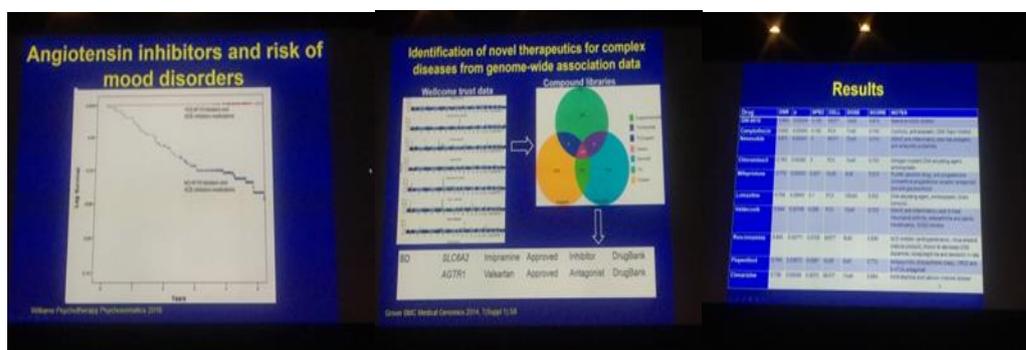
4. Novel adjunctive therapy approaches for inflammatory disturbances in psychiatric disorders.



disorders. 澳洲著名學者 Michael Berk review schizophrenia、bipolar、depression 都與發炎反應有關。許多研究抗發炎藥物包括 N-acetylcysteine

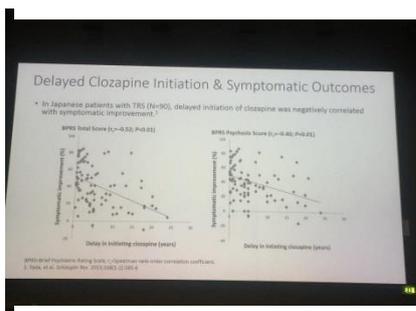
可降低發炎激素，改善 depression、tobacco use disorder; TNF antagonist- infliximab

可治療 depression; celecoxib 可治療 depression、bipolar disorder; 飲食控制、statin、aspirin, dexamethasone 可治療 depression。未來希望能用 gene 預測 novel therapeutics for complex diseases、using gene expression signatures for drug repurposing。許多老藥也被重新測試對精神疾病的治療，有正面結果: 如 angiotensin inhibitor 治療 depression，改善生活品質。



5. The biology of treatment resistance schizophrenia (TRS): 目前國際上對 TRS 定義還

有很多不清楚之處，如未分清 early or late TRS、duration 或 specific symptom 的界



定。會議中提出一重要觀念: TRS as a separate entity

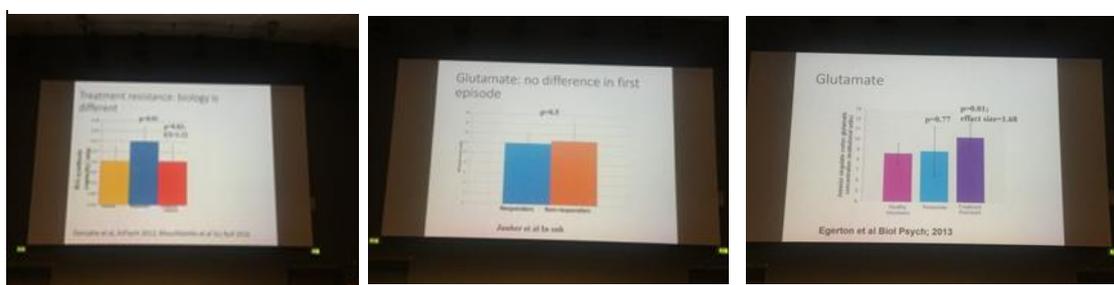
from clinical and biological evidence。這些 TRS 個案

從一開始對 antipsychotic 治療反應即不佳，即使治

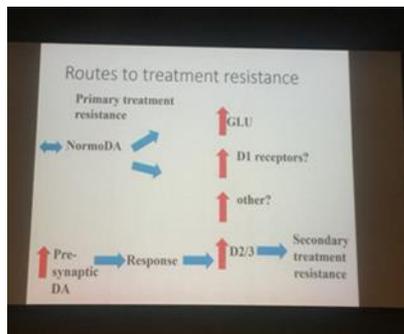
療時間拉長、增加劑量、以 polypharmacy 各種 combination 效果也不佳。並發現

TRS 個案如果較晚才用 clozapine，其療效也會變差(Yada, 2015)。UK Howes 教授

團隊以 PET 研究發現一般對治療有反應之 schizophrenia 其 Striatal dopamine



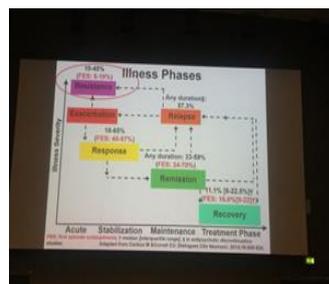
synthesis capacity 增加，但 glutamate 無變化；然而 TRS 個案之 Striatal dopamine synthesis capacity 無差異，一開始 glutamate 也正常(first episode)，但之後 glutamate 增加(Demjaha 2012,2016; Egerton 2013; Mouchliantis 2016; Jauher unpublished)。



UK 團隊提出 primary/secondary treatment resistance 之假說。目前認為 TRS 約佔 20-30%，其中 6-18% 是 clozapine responder，機轉還在假設中研究中。而 8-21%是 clozapine resistance，機轉及治療不明

(Farooq 2013,2015) 。

| Category of schizophrenia | % of patients | Treatment response | Neurobiological basis |
|---------------------------|---------------|--|-------------------------------|
| Antipsychotic Resistant | 15-30% | Response to all antipsychotics other than clozapine | D ₂ antagonist |
| Clozapine Responder | 6-18% | Response to clozapine only | in hypothesis stage |
| Clozapine Resistant | 8-21% | Suboptimal response to both antipsychotics and clozapine | Unknown, but better treatment |



結論為 TRS 個案非 D2 的問題，考量 drug adherence 後，如確認個案為 TRS，應及早以 clozapine 治療，以改善長期預

後。目前並已提出 treatment resistance SCZ-consensus Guidelines (Howes 2017) 。此結論與目前將 clozapine 放至最後一線的觀念有突破性進展，為 schizophrenia 臨床及病理機轉之重要發現。

6. Behavior addiction disorder: 有場相當有趣的演講，針對未來值得注意之精神疾病包括 Internet addiction、Internet gambling disorder、Sexual addiction、Compulsive buying, Gambling behavior 做討論:US 及 Europe 的 internet addiction 盛行率為 1.5 到 8.2%，應遠較亞洲國家低，與 social anxiety ADHD, anxiety state 有關，neuroimaging 研究顯示與 attention control、impulse control、motor function、emotional regulation、sensory-motor coordination 腦區功能及 dopamine D2 有關。Sexual addiction 盛行率約 7.6%，男女比 5:1, 44-46%合併有 personality disorder，有許多

不同 type, cocaine addiction 與 sex addiction 有交互作用, PET 研究顯示也與 VTA DA、serotonin pathway 有關, 和其他物質濫用之腦影像異常相似。Compulsive buying 部分, 一有趣報告在法國拉法葉百貨公司進行 200 人研究, 符合 Compulsive buying 有 32.5%, 這些個案較多單身、焦慮度高、獨自購物較多、有較高之羞恥感(shame)

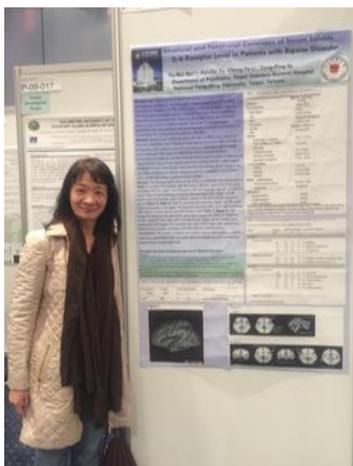
7. 會議中有多場 WFSBP guideline for treatment 治療共識. 除報告 WFSBP guideline



外, 也比較其他國際 guidelines 如英國 BAP、北美 CANMAT 等 guideline。相較之下 WFSBP 涵蓋不同經濟發展國家, 除考量藥物有效性外, 也特別考量安全性, 來制定推薦等級。我們台灣生物精神醫學會所制定 Bipolar

disorder 之治療共識也是根據 WFSBP 架構。會中也報告不同 Network meta-analysis methodological issues。

8. 報告人此次發表論文: Structural and Functional Correlates of Serum Soluble IL-6 Receptor Level in Patients with Bipolar Disorder 此研究在年初投稿此醫學會議後,



今年 4 月已發表於國際 SCI 期刊 Journal of Affective Disorder. Objectives: Inflammation is reported to play a crucial role in the pathogenesis of bipolar disorder (BD). Higher serum levels of soluble interleukin-6 receptor (sIL-6R), which forms a ligand - receptor complex with the potent pro-inflammatory cytokine IL-6, have been consistently observed in patients with BD. However, the

effect of sIL-6R on neural structure and function remains unclear. This study investigated the association between serum sIL-6R levels and the structural and functional connectivity (FC) of the brain in patients with BD. Methods: Seventy-four stable patients

with BD-I or BD-II were enrolled from the outpatient clinic. Structural and resting functional MRI and clinical evaluations were performed in all participants, and serum sIL-6R levels were measured. We used an automated surface-based method (FreeSurfer) to measure cortical thickness and a seed based FC analysis to derive the FC map of the medial prefrontal cortex (mPFC), a key region implicated in the fronto – limbic disconnection hypothesis of BD. Brain-wise regression analyses of cortical thickness and FC mapping on IL-6 levels were performed using a general linear model. Results: Higher sIL-6R levels were associated with a thinner cortex in the right middle temporal gyrus. Furthermore, higher sIL-6R levels were associated with increased FC between the mPFC and amygdala, pallidum, putamen, and insula and decreased FC between the mPFC and subgenual anterior cingulate cortex and frontal pole. Conclusion: The results evidence that higher serum inflammatory marker levels are associated with a severer deficit in structural and connectivity abnormalities implicated in BD. 我們的研究顯示雙極症患者發炎激素 IL-6 影響腦部與情感調節部位腦區之結構與功能連結異常成顯著正相關，顯示發炎指標可作為雙極症之生物指標。此次會議中多場會議與此主題相關，顯示我們的研究主題發炎反應為目前精神醫學重要研究方向。

9. WFSBP 台灣之夜: 此次台灣生物精神醫學會約有十多人與會，我們也邀請其



他國家學者於當地中餐廳舉辦台灣之夜聚餐，並討論 2020 年 CINP – The International College of Neuropsychopharmacology 在台灣舉辦國際會議的可能。希望增加台灣精神醫學研究在國際的能見度與聲

譽。

三、 心得

近年來精神醫學藥物治療遇到瓶頸，許多耗費巨資之臨床研究失敗，導致一些國際大藥廠停止 CNS 藥物之研發。過去精神醫學病理與藥物治療機轉多著重於單胺理論，但臨床上有 30-50% 患者仍無法有效治療，持續造成生活與功能之影響。此次大會有相當多場精神神經發炎反應專題，與我們最近研究方向一致，也啟發未來研究方向。精神疾患一直以生理、心理、社會之交互影響模式來解釋，此新興之研究方向讓精神醫學的生物層面從以往注重的腦功能、單胺理論，擴展到生理全面性交互作用，未來精神科與其他科將有更多合作空間。

其他資訊、管理、建築、設備等心得: 丹麥為設計之都，有許多特色建築，家具設計、生活空間設計、生活風格更在國際上享有盛名，線條簡單優雅純淨，卻又俏皮可愛的北歐風格，常令人會心一笑，色彩的運用更是北歐人美學與生活的體現。從住宿旅館徒步到會場約十分鐘，天氣清新、溫度適中，生活步調閒適中帶著優雅，非常舒適。統計顯示丹麥人平均每周工作 33 小時、北歐人一年有 25 天的帶薪假……北歐每週工作時間是世界最短，但卻是所得最高國家之一，當然超高物價也讓台灣與會者很多餐以泡麵果腹。反思台灣，工時長度在全世界名列前茅，最近實施一例一休卻搞得人仰馬翻，其中文化社會差異值得深思。



四、 建議事項（包括改進作法）

此次會議對報告人近年來之研究有很大幫助。我們研究團隊包括臨床研究進行精神疾病發炎反應、臨床預後及影像學研究外，並以台灣健保資料庫發表許多過敏疾病(如氣喘、過敏性鼻炎、過敏性皮膚炎、過敏性結膜炎與帶狀疱疹)與精神疾病之世代追蹤研究，研究論文發表成果相當豐碩，此次會議也鼓舞我們研究方向符合目前國際精神醫學方向。但目前國際上此方面研究多為橫斷面研究，在建立假說及因果關係上仍不清楚，希望能進行更大樣本及長期追蹤研究，以獲得更明確結果，但須更多研究資源支持。目前與內科部腸胃科提出大型資料庫五年核心計畫，初步構想書已獲通過，希望能爭取院內D計畫核可，以建立長期腦部精神疾病發炎及影像資料庫，並進行跨科別合作，探討發炎反應在腦部精神疾病乃至全身系統性之影響。