

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

精神分裂症分子遺傳學之心理與遺傳諮商研究(III)

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC93-3112-H-002-007-

執行期間：93年05月01日至94年04月30日

執行單位：國立臺灣大學醫學院精神科

計畫主持人：李宇宙

共同主持人：劉智民，陳為堅，陳杏佳，胡海國，李明濱

報告類型：完整報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 94 年 10 月 14 日

精神分裂症分子遺傳學之心理與遺傳諮商研究

「遺傳諮詢」可以說是最能體現基因體醫學價值的臨床應用。隨著遺傳研究的發展，自七零年代起，一方面來自病患本身和其家屬的期待與要求，一方面出於相關領域臨床工作者與研究人員的關心，遺傳諮詢逐漸成爲重要的臨床工作領域。在精神醫學當中，某些重大精神疾病，如精神分裂症與躁鬱症，透過各種相關的研究，迄今已經累積足夠的結果支持其爲與遺傳有關的疾病，由於對個體的傷害，家屬可能必須長期照護的負擔，以及社會污名化所造成的孤立與隔離對待，都凸顯了如何即時將精神醫學的基因體研究儘快地應用在臨床工作的需求。

在所有的精神科疾病中，前項疾病雖不若阿茲海默症或譫妄症等病因較爲明顯確定，但是累積的生物學研究已經足以確知其與遺傳、發展、及教養對腦部的影響有關，非僅已經超越了傳統視其爲功能性障礙的考量，而幾乎能夠以「疾病」(disease)，而非僅「障礙症」(disorder)視之。因此在預防精神醫學的理念上，我們有必要釐清心理遺傳諮詢的位階。依預防醫學眾所周知的界定，『初級預防』(primary prevention)係指預防狀況甫發生的初始階段；而「二級預防」(secondary prevention)則指病狀已經發生的早期，避免疾病變嚴重或慢性化；『三級預防』(tertiary prevention)則稱對於併發疾病與慢性退化的預防。以此觀之，心理遺傳學的臨床應用究係在不同的層次上，其實踐目標和重點有何不同，值得精神醫學界關注。傳統的遺傳諮詢概念比較囿限於孟德爾式(Mendelian disorder)的直接遺傳性疾病，因此無論是在婚前諮詢、家庭計畫、產前檢查與準備等各方面的遺傳諮詢應用估做反而較爲單純。

精神科疾病如精神分裂和躁鬱症等，截至目前爲止比較可能爲非孟德爾式的複雜性多基因病變(non-mendelian disorders of complex genetic etiology)，甚至爲基因體症候群(genetic syndromes)，因之在罹病危險性的推算與告知上較之前者複雜許多。而在遺傳諮詢的臨床實證研究上，迄今也仍然是有待開發的領域。本計畫已實施至第三年，累積許多研究經驗及結果，相信能提供國內外日後精神科遺傳諮詢臨床工作與訓練參考。

精神分裂症的基因體研究雖然一直顯示明顯確且一致的證據支持與遺傳有關，但至今仍未有證據顯示可由單一主要定點的模式(Single Locus Major Model)來解釋其遺傳型態，而可能牽涉到多基因模式(Multifactorial-polygenic Models)、

混合模式(Mixed models)的遺傳型態，或是 Oligogenic models (*quantitative trait loci*)的易感性基因(susceptible gene)，也有可能三種模式都能解釋部分的患者，因此在從事遺傳諮詢時至目前為止，大部分的個案都仍然難以直接確認單一染色體或基因的位置，從而完全預測其遺傳危險性。但是從過去遺傳流行病學研究資料所得累積的統計發生率，親等關係係數的計算，以及病患或家屬個別成長與發展因素的考量，仍然足與提供不少實證資訊與知識做為從事遺傳諮詢的參考。

罹病患者和家屬對疾病的概念並未有如專業人員一般科學醫學的結構化邏輯，對於疾病的遺傳性也有各種不同的解讀和期待。因此遺傳諮詢的目的之一即在從事雙方之間的溝通。這種溝通有助於降低未罹病家屬因風險而造成的焦慮與憂鬱，增加臨床工作支持性的氛圍，在藥物治療的選擇與不良反應預測都能提供藥物基因學(pharmacogenetics)上的參酌，心理社會處置上也有助於提供一個具體的指引方向，乃至於對生涯規劃與家庭計畫做出貢獻。

當有家族病史的成員出現適應或行為問題時，發病危險性對家屬的威脅和不確定性的焦慮；發病者的預後或惡化情形、生活功能維持的程度能否經由家庭研究加以預測；婚配對象或子女罹病的機率為何；透過適當的養育或對待方式能否減少或延緩發病的機率；或能否預測好發的危險年齡層等等，這些是遺傳諮詢普遍可能面對的問題。國內的臨床經驗中從事遺傳諮詢最常面對的問題是子女罹病的危險性，大部分諮詢需求者期待的往往只是「全或無」的確定答案。1980年莊明哲等「基因與心智」一書中譯出版，曾經提供予國內精神醫療工作者很大的幫助。遺傳諮詢從確立診斷、家族病史的收集、罹患危險性的評估計算出發，到教育罹病家庭、評估疾病負擔、可預防環境因素的控制與病態治療、支持患者和協助從事決策判斷等等，的確都需要一套系統性的流程指引，本計畫最終的目的即在建立適用於本國社會文化的精神遺傳諮詢指引。

第一年質性研究共納入二十個具兩個或兩個以上精神分裂症患者的家庭，以主要照顧者為對象從事家族對於疾病發生標認，疾病歸因與信念，罹病危險性諮詢(risk communication)後反應，以及家庭計畫的決策等範疇進行深度訪談，作為一先導性研究(pilot study)，目的在建立國內有關精神分裂症遺傳諮詢的標準化架構和流程。

第二年計畫則根據此標準化的架構與流程運用至社區家庭中，共收案四十個具 affected sib pair 的家庭，同時發展「精神分裂症遺傳諮詢認知與態度量表」(Knowledge and Attitude Checklists for Genetic Counseling of Schizophrenia)，嘗試以結構性方式測量家庭對各項遺傳諮詢的反應。同時測量病患的社會功能與家屬的照顧負荷，觀察是否能預測其疾病歸因與家庭決策。第二年計畫的實施截至目前為止尚稱順利，為收案略微落後預計進度，至目前收案二十二個家庭，但在測量工具已經通過專家效度測試，並且使用熟練後，預期將能如期完成。

總結第一年及第二年部分研究初步結果顯示，病患與家屬對於遺傳諮詢的需求性可能衍生遺傳諮詢行動的倫理學衝突：病患家屬長久以來已經逐漸發展出一套新的信念與因應策略系統，而達到一種平衡狀態。直接介入提供一套明確的科學數據將影響到這個既有的平衡，本計畫觀察這種變化和家屬的因應方式，並進一步協助家屬回復到新的平衡狀態。”folk-genetics”的建立是遺傳諮詢開始進行的前提，部分個案顯示對未來風險的低敏感度或有限關注；家屬對遺傳的是什麼（what was inherited）的看法，包括「脆弱性」（vulnerability）、負面思考，呼應家屬對哪些成員體現了遺傳（who embodies the heritage）這個問題的計算、觀察標準與範圍（可能被算進去的人包含憂鬱與老人失智）。我們必須了解在這種條件下，家屬如何可能運用科學數據，如何理解或運用諮詢者的資訊。如果遺傳諮詢最終是預設一套理想的—患者及家屬依據客觀資訊及主觀條件考量所推斷的—理性決策，那麼在這種既有的定義和推論的可能差異下，諮詢人員所提供的資訊如何能起作用、或者起著預期外的作用就是值得考慮的。

綜合而言，大部分參與本研究家屬都認識到遺傳體質上的基因脆弱度在罹病上扮演了一定的角色，雖然傾向於延伸「遺傳基因」對家庭成員氣質、品行的影響，但是會拘限疾病的系譜（disease spectrum），這個發現頗值得進一步的研究。另外，精神分裂症家屬除考量遺傳因素外，一般也會傾向同時從發展、或教養等環境因素對於罹病的影響。這種歸因行為提供一套疾病的解釋和信念系統，以之平衡照護遭遇的問題。

透過質性分析有關病患家屬對於遺傳風險評估後的家庭計畫決策，結果顯示：很少有個案因為風險的訊息表現出改變。重點在除了少數人，個案遠非是因為不接受遺傳規因、否認遺傳風險所以立場沒有變動。就算不認可、不確定遺傳歸因或想不通什麼原因，並不影響遺傳諮詢最核心的目的—讓他們的決策中出現一個比較明確的風險概率因素。這是一種「不是傳下來的，但是會傳下去」或者是一種獨立於遺傳來源考量的風險觀念，代表遺傳諮詢可以用一種實用主義的取向進行，不須把任務當作是以醫學知識對案主既有信念的覆蓋也能達到相同的根本目的，遺傳諮詢可以用一種最少包袱的方式獲得基礎。有某些少數個案的確是遺傳諮詢的極限，就算是一種更人性更溫和的遺傳諮詢也難以解決，該用什麼策略讓他們可以接納風險的考量是一個問題。

針對病患維持程度與照顧家屬的照顧負荷是否影響其對精神分裂症分子遺傳的認識與態度的研究，分析結果顯示，罹病患者的社會職業功能敗壞程度並非影響對遺傳知識與態度的便項，但是照顧負荷較高的病患家屬會傾向於賦予家庭遺傳較高的比重（見表格）。

P Value of Pair-t Test between Bi-directional Disease Concept on Caregiver Burden

	High Burden	Low Burden
Supernatural Attribution	NS	NS
Stress induction	0.016	0.00
Rearing / Developmental	NS	NS
Head injuries	0.03	0.05
Environmental Exposure	NS	NS
Genetic Inheritance	0.00	0.00

第三年研究者將遺傳諮詢的對象擴展至罹患雙相型情感性疾病(bipolar affective disorders)的家庭，另外選取僅單一 sibling 罹患精神分裂症的家庭進行深度訪談與結構式測量。後兩群將作為第一年與第二年研究的對照組，進行完成後的實證分析，預期因為疾病標籤化的意涵、污名化程度的不同、家庭罹病數量的不同、以及照顧負荷的不同等因素的影響，是否導致對疾病歸因、罹病危險性評估的差異。按相關的遺傳危險性統計結果雙相型情感性疾病(bipolar affective disorders)在一般人口中的盛行率，以及罹病患者的一等親中的盛行率與精神分裂症極為類似。但是在社會污名化的程度上確有明顯的差異，前者在治療反應較佳的情形下緩解的比例較高，因此疾病的遺傳歸因和信念系統亦可能有差別，值得進一步探討。

結果顯示，躁鬱症病患的疾病命名，較之精神分裂症而言，其社會污名化的程度比較輕，但是由於罹患疾病嚴重程度、每次發作病程長短、以及對藥物治療與預防成效而影響家屬對於遺傳諮詢的反應。家庭一等親中僅一名罹患精神分裂症亦然，病患之病情嚴重程度與功能障礙程度成為決定家庭計畫與生育控制決定性的因素之一。也許僅有一名成員罹病的家庭雖可能降低其家庭成員再罹病的風險評估，但是對於家庭計畫及生育控制的負面感受與期待與同時有兩者以上罹病的家庭沒有差別。值得一提的是，僅一名罹患精神分裂症的家庭或罹患情感性疾病的家庭在疾病的歸因上不若有較多成員罹病家庭的宿命觀，對於臨床醫學的期待也比較高。一方面在遺傳諮詢上預期應會有較正向的反應；不過另一方面，由於期待較高，失望可能也較高。

綜合而言，精神遺傳諮詢臨床應用除了透過基因流行病學的統計數字與家庭成員關係商數推估家庭再罹病危險性外，在實際的臨床工作上，將估算數據提供於病患家屬參考應極為謹慎。諮詢案主對於風險數據的解讀受到許多既成信念系統的影響，也傾向於選擇性的解讀。因此對於遺傳的思考與概念系統應該是從事

精神遺傳諮詢工作初期評估工作的重點之一。同時，所有接受諮詢的參與家庭雖然都接受或相信遺傳、基因與精神分裂症、或情感性疾病等的病因關係；但是同時亦都相信環境因素在發病與癒後影響的重要性，也有環境不同所遭遇的罹病易感性和危險性也不同的想法，這些過程最後都會歸結到對於病患照顧，以及家庭計畫，甚至生育控制的決策上。因此臨床精神醫學裡，精神遺傳諮詢應該被列為重要的訓練主題。