

# 行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

美沙冬維持治療療效及海洛因使用者腦部影像學之研究：  
一雙中心前驅世代研究  
研究成果報告(精簡版)

計畫類別：個別型  
計畫編號：NSC 97-2314-B-040-007-  
執行期間：97年08月01日至98年07月31日  
執行單位：中山醫學大學醫學研究所

計畫主持人：賴德仁  
共同主持人：陳錦宏、李俊德、田雨生、劉益瑞

處理方式：本計畫可公開查詢

中華民國 98 年 10 月 30 日

政院國家科學委員會補助專題研究計畫  成果報告  
 期中進度報告

(計畫名稱)

計畫類別： 個別型計畫  整合型計畫

計畫編號：NSC 97-2314-B-040-007-

執行期間：97 年 8 月 1 日至 98 年 7 月 31 日

計畫主持人：賴德仁

共同主持人：陳錦宏、李俊德、田雨生、劉益瑞

計畫參與人員：謝明鴻、朱柏全、陳宏、林滄耀

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)： 精簡報告  完整報告

本成果報告包括以下應繳交之附件：

- 赴國外出差或研習心得報告一份
- 赴大陸地區出差或研習心得報告一份
- 出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份
- 國際合作研究計畫國外研究報告書一份

處理方式：除產學合作研究計畫、提升產業技術及人才培育研究計畫、列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權， 一年  二年後可公開查詢

執行單位：中山醫學大學

中 華 民 國 98 年 10 月 30 日

中文摘要 .....	II
英文摘要 .....	IV
一、前言 .....	1
二、研究目的 .....	2
三、文獻探討 .....	2
四、研究方法 .....	6
五、結果與討論 .....	12
六、計畫成果自評 .....	27
參考文獻 .....	28

## 中文摘要

**[關鍵詞]**：美沙冬維持療法；海洛因濫用；人體免疫缺乏病毒；C 型肝炎；核磁共振影像；散佈性張量核磁共振影像

**背景**：預估全世界超過 8 千萬人目前在使用海洛因或鴉片類物質。海洛因使用者之死亡率及自殺率均高於一般人。海洛因被認為是一種“慢性而復發”的疾病，此外，海洛因依賴可以造成巨大的社會及經濟的負擔，預計將近 0.4% 的 GDP，包括犯罪、失業、關係崩解及法律處遇的費用。美沙冬維持療法 (Methadone maintenance treatment, MMT) 是治療海洛因成癮的最有效方法之一。統合分析 (meta-analysis) 顯示美沙冬的效益最明顯在於降低物質使用相關的犯罪行為，對於降低海洛因使用及 HIV 危險行為也有中等的效果。同樣的美沙冬在經濟效益上可減輕後續相關社會資源及司法系統的負擔。台灣近年來才從犯罪觀點改變成疾病觀點來看待海洛因使用者，因而開始引進海洛因治療模式，因此關於本土之 MMT 患者特性研究極少，而這些特性對 MMT 預後的影響所知更是缺乏。

**目的**：本研究的主要目的為二部分：(1) 以一代研究設計，建立以下的本土性 MMT 患者特性資料，包括：進入 MMT 治療海洛因依賴患者之特性、海洛因及其他合併物質使用特性、精神疾患的共病性、HIV、B 型肝炎、C 型肝炎、自殺行為盛行率以及影響這些特性的相關因子，並期待在未來的世代追蹤中評估這些因子對預後之影響。(2) 比較海洛因依賴患者與健康對照組的腦部核磁共振影像檢查 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) 與腦部散佈性張量核磁共振影像檢查 (Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging, DT-MRI) 影像結果，評估海洛因依賴患者的腦部白質纖維是否有異常的發現。

**方法**：此為一個前驅性 (prospective)、兩個醫療中心之世代研究 (cohort study) 之一部分，此為第一年研究，主要為研究進入 MMT 治療模式之海洛因使用者特性，作為持續追蹤其治療效果的基本資料。本研究在兩治療中心 (中山醫學大學附設醫院及草屯療養院) 進行，研究個案需符合的條件：至少一年以上的海洛因使用、符合 DSM-IV 海洛因依賴的診斷標準、一個月內未針對海洛因依賴而接受治療者、大於或等於 18 歲、無嚴重生理疾病、可以瞭解研究內容及願意簽署同意書。評估項目為：海洛因及合併其他物質使用特性、精神疾患的共病性、HIV，B 型肝炎、C 型肝炎及自殺行為盛行率，評估時間為患者在進入 MMT 治療的第一天，

收案時間為一年。另外，取以上研究個案中的 18 名海洛因依賴病患當成疾病組，也收取年紀相符合(age-matched)的 18 名健康志願者當對照組，皆施以 brain MRI 與 brain DT-MRI 檢查，且比較兩組的影像差異。各向異性分數(Fractional Anisotropy, FA)代表腦部白質纖維徑束完整性的指數，brain DT-MRI 就是用來呈現所選定腦部區域的 FA 值，當 FA 值下降代表老化或疾病因素導致腦部白質纖維徑束完整性的缺損。

**結果：**共 270 位參加 MMT 治療的海洛因使用者接受評估，其中 87.4%有毒品前科，57.9%有非毒品前科，一年內有自殺意念者有 18.8%，而終身自殺嘗試盛行率為 12.9%。關於精神疾患部分的共病分析，目前合併有重鬱症者 25.2%，HIV 盛行率為 10.9%，而 HBV 盛行率為 83.3%，HCV 盛行率為 84.6%。海洛因依賴組與健康對照組兩組在 right temporal white matter(FA=0.433, FA=0.506)及 left temporal white matter(FA=0.445, FA=0.506)的 FA 檢定上，則皆呈現統計上的顯著差異( $p=0.000$ ,  $p=0.000$ )，疾病組的平均 FA 值均較健康組為低。

**結論：**海洛因使用者的特性，包括高犯罪率、高自殺嘗試率、高重鬱症共病性、高風險的危險行為。另外，本研究也顯示海洛因依賴的病人可能在顳葉白質的神經纖維徑束出現微細結構的病變。

## 英文摘要

**[Key words]:** Methadone maintenance treatment (MMT); Heroin abuse; Human immunodeficiency virus(HIV); Hepatitis C; Magnetic Resonance Imaging(MRI); Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging(DT-MRI)

**Background:** Methadone maintenance treatment (MMT) is one of the most efficient methods to deal with heroin dependence. In Taiwan, there is lack of knowledge for the characteristics of heroin users entering the MMT program.

**Objectives:** The aims of presents study are (1) To establish the databank of MMT treatment model in Taiwan. (2) To compare the differences of brain magnetic resonance imaging (MRI) and diffusion tensor magnetic resonance imaging (DT-MRI) between heroin users and healthy people.

**Methods:** The study was carried out at Chung Shan Medical University Hospital and Tsaotun Psychiatric center. Eligibility criteria of participants were:(1) heroin use more than one year, (2) meet the DSM IV criteria of heroin dependence, (3) no treatment of heroin dependence in the preceding month, (4) aged equal or more than eighteen, (5) no severe physical disorders, (6) able to understand and provide written informed consent .The contents of evaluation included characteristics of heroin use and other substances, comorbidity of psychiatric disorders, HIV, Hepatitis B, C and suicide. Eighteen individuals among them were recruited to attend the tests of brain MRI and brain DT-MRI. Eighteen healthy volunteers matched by age were compared.

**Results:** Two hundred and seventy heroin users attending MMT treatment program were recruited. Among them, 87.9% reported to have substance crime record, 57.9% with non-substance related crime behavior, 18.8% of cases revealed suicide ideation within one year and 12.9% ever harmed themselves. For the non-substance psychiatric morbidity, 26.7% experienced at least one current Axis I disorder, and most of them were major depressive disorder (25.2%). The prevalence rates of HIV, HBV and HCV were 10.9%, 83.3% and 84.6% respectively. The comparison in brain DT-MRI showed significant reduction in FA in the region of the right and left temporal white matter of patients with heroin dependence.

**Conclusions:** The characteristics of patients with heroin user included higher criminal behavior, higher rate of suicide attempts, higher co-morbidity with major depression, and higher risky behaviors. Results of neuroimaging revealed the possible microstructural abnormalities on white matter of temporal regions in patients with heroin dependence.

## 一、前言

### 1. 背景：

預估全世界超過 8 千萬人目前在使用海洛因或鴉片類物質(UNIDCP, 2001)。因為海洛因依賴而未治療的死亡率預估在每年 1-3%，是一般人的 13 倍(Hulse et al., 1999)，而且此危險性可以在被診斷為海洛因依賴後持續很多年(Amato et al., 2005)。海洛因被認為是一種“慢性而復發”的疾病(McLellan et al., 2000)，一個 33 年的長期追蹤顯示 20% 的人仍然繼續大量使用海洛因，即使年紀已超過 50 歲。此外，海洛因依賴可以造成巨大的社會及經濟的負擔，包括犯罪，失業，關係崩解及法律處遇的費用，預計將近 0.4% 的 GDP(UNIDCP, 2001)。

有各種不同的方式被用來協助海洛因患者，包括減毒療法，復發預防治療及替代療法等。其中自從 Dole 及 Nyswander 在 1965 年提出使用美沙冬做為海洛因的替代治療方式後，美沙冬已成為廣泛使用的治療方法(Dole and Nyswander, 1965)。美沙冬維持療法 (Methadone maintenance treatment, MMT) 的原則，在於讓使用者能夠重新獲得對海洛因使用的控制能力、單一穩定使用劑量，減少中毒或戒斷的可能。雖然患者仍然對美沙冬有生理的依賴，但可降低花在毒品的時間及活動(Ward et al., 1999)。而治療海洛因依賴的模式類似於治療精神分裂症或糖尿病一樣，是一種長期及需要定期監測的模式(McLellan et al., 2000)。因此治療的目標在於增加海洛因再使用的間隔時間、降低使用頻率、用量或過量、減低犯罪行為、減低 HIV 感染，以及增進心理社會適應功能(Amato et al., 2005)。

### 2. 重要性：

MMT 是治療海洛因成癮的最有效方法之一(NIH Consensus Statement, 1997)。近來由於 HIV 在海洛因注射者族群中快速蔓延，而 MMT 可以降低危險行為，如注射行為及針頭共用(Barnett and Hui, 2000)，進而降低此族群 HIV 感染的機會，也降低注射藥物引起的死亡率，成為最有效的減害方式之一(Ward et al., 1999)。英國國家治療預後研究計畫 (NTORS) 顯示治療一年後可使海洛因戒除率由 21% 提高至 48%(Gossop et al., 2002a)，西班牙的研究則從 5% 提高至 50%(Sanchez-Carbonell et al., 1988)。Marsch 在其統合分析 (meta-analysis) 的文章中顯示美沙冬的效益最明顯在降低和物質使用相關的犯罪行為，對於降低海洛因使用及 HIV 危險行為



有中等效果(Marsch, 1998)。同樣的美沙冬在經濟效益上可減輕後續相關社會資源及司法系統的負擔(Vanagas et al., 2006)，此外亦可以改善患者之生理及心理健康狀態(Gossop et al., 2002a)。

## 二、研究目的

本研究的主要目的為以一前驅性(prospective)，不同區域兩中心(two centers)的世代研究(cohort study)設計，建立以下的本土性MMT治療模式資料，包括進入MMT治療海洛因依賴患者之特性，包括：海洛因及其他合併物質使用特性，腦部核磁共振影像檢查(Magnetic Resonance Imaging, MRI)與腦部散佈性張量核磁共振影像檢查(Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging, DT-MRI)，精神疾患，HIV，B、C型肝炎及自殺行為盛行率。

1. 建立MMT治療下海洛因依賴者世代追蹤研究模式。
2. 先以橫斷型研究方式，分析進入MMT治療海洛因依賴患者之特性，包括海洛因及其他合併物質使用特性、精神疾患、HIV、B型肝炎、C型肝炎及自殺行為盛行率。
3. 針對以上海洛因依賴者之中，選取18名加做brain MRI與brain DT-MRI，也找尋年紀相配(age-matched)的18名健康對照組評估brain MRI與brain DT-MRI，最後比較疾病組與健康對照組於brain MRI與DT-MRI的差異。

## 三、文獻探討

### 1. 國內外有關本計畫之研究情況：

在第一年的MMT治療中斷者有較高的機會復發再用海洛因(Simpson et al., 1997)，而在以色列的長期追蹤研究顯示治療一年後尿液中無海洛因者可預期會長期接受MMT的治療(Peles et al., 2006)。由於MMT治療有一高比例(13%-80%)患者會治療中斷(drop out)，而13%-71%患者會持續使用海洛因(Farre et al., 2002)，由此數據可知其分佈範圍很廣，各研究間及不同區域間會有不同結果。而如何辨識那些治療不佳者的特徵，在傳統MMT的治療模式中根據這些特徵擬定其他的治療計畫，將可增加MMT的治療效果(Morrall et al., 1999)。以往已有一些研究討論這些特質，但其結果並不一致(Farre et al., 2002)。

傳統對疾病及其治療的影響評估著重在疾病症狀的變化上。然而，疾病症狀的變化並不能完全反應一個人的健全狀態。因此在近代醫療上，已逐漸重視疾病及其

治療對生活品質的影響(Maremmanni et al., 2007)。生活品質是一個不能用外在測量，而需主觀評估的生活向度。而生活品質可作為 MMT 治療方案的效果指標(Vanagas et al., 2006)。生活品質被定義為對疾病及治療在生理，心理，社會及功能影響的主觀評估(Schipper et al., 1996)，因此其為一多向度的功能及生活品質的評估。近幾年對藥癮的研究同樣地開始超越只注重在成癮同嚴重度的治療及影響，開始注重藥癮及其治療過程中對生活品質的影響(Maremmanni et al., 2007)。近年來已有一些研究在探討 MMT 對海洛因使用者生活品質的作用，其結果顯示 MMT 可以明顯改善海洛因患者之生活品質(Maremmanni et al., 2007; Torrens et al., 1999)，然而在一篇對 MMT 系統回顧(systemic review)所做的回顧文章中發現 MMT 對於心理健康及生活品質的影響的研究仍不多，建議未來應研究朝除了治療中斷及持續使用海洛因外的療效指標，如對生活品質的影響(Amato et al., 2005)，而此類研究多為歐美研究，並沒有遠東地區的相關報告。

對 HIV 感染嚴重度的認知是引起海洛因被重視的一重要原因，近幾年來，也逐漸瞭解這個族群感染 HIV 的高危險性。共用海洛因使用工具及溶液是造成 HIV 感染的主因，此外海洛因使用者未做防護的性行為亦是另一原因(Gossop et al., 2002b)。大部分有關此議題的研究資料來自 MMT 的治療模式。針筒分享的比例，在 MMT 中的個案低於未治療的個案(Longshore et al., 1993)，而持續在 MMT 中的個案比中斷治療的個案有較低的感染率(Metzger et al., 1993)，因此研究顯示出 MMT 有降低 HIV 危險行為及感染率的功能(Gibson et al., 1999)。但有些研究則認為其主要影響在降低注射率，而降低針筒共用或危險性行為證據較為不足，因此建議需有更多的研究在於治療方案對危險性行為影響(Sorensen and Copeland, 2000)。

有關與美沙冬治療的預後相關的因子已有一些研究。比較一致的預測因子為留在治療中的時間越久預後越好(Flynn et al., 2003; Simpson et al., 1997)。高劑量的美沙冬可預期有較好的長期持續治療率 (Faggiano et al., 2003; Peles et al., 2006)。一統合分析 (meta-analysis) 顯示美沙冬每天 50mg 以上的劑量比每天 50mg 以下的劑量有較好的海洛因戒除率(Farre et al., 2002)。一美國的報告以路徑分析方式研究發現治療前的成癮嚴重度可預測其在 MMT 中持續使用海洛因(Avants et al., 2000)。澳洲的研究顯示每日注射量越高，其預後越差(Darke et al., 2005)。美國的

DATOS (Drug Abuse Treatment Outcome Study) 研究顯示以前曾治療過的人預後較差，反應其重複治療隱含較嚴重的依賴問題(Joe et al., 1999)，澳洲的 ATOS (Australian Treatment Outcome Study) 研究亦有相同結果(Darke et al., 2005)。英國研究顯示多次登錄治療者有較差的預後(Gossop et al., 1999)，澳洲的 ATOS 亦有相同結果(Darke et al., 2005)，這顯示治療穩定性的重要。此外一些較差的預後危險因子包括：海洛應用量及頻率越高者(Flynn et al., 2003)，嚴重犯罪紀錄者(Darke et al., 2005; Flynn et al., 2003; Joe et al., 1999)，及低社會支持者(Flynn et al., 2003; Hser et al., 1999)，此外患者的改變動機也是一主要影響治療結果因子(Flynn et al., 2003; Joe et al., 1999)。精神疾患有研究顯示會影響治療成效(Joe et al., 1999)，但澳洲的研究則無此發現(Darke et al., 2005)。

腦部核磁共振影像檢查(Magnetic Resonance Imaging, MRI)對於正常年紀與神經精神疾病的研究上，傳統上主要為描述外觀、特別結構、組織大小與形狀。一般而言，大腦白質形成大腦結構上的主要部分，大腦白質主要由腦內神經纖維所構成。當腦內徑路的瓦解(disruption of connectivity)會導致腦部功能異常，進而表現出異常的認知功能與相關的臨床症狀，而腦部散佈性張量核磁共振影像(Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging, DT-MRI)是量化白質微細結構(white matter microstructure)的有效工具(Lim et al., 2002)。DT-MRI 為 MRI 檢查的一種變化(variation)，其在核磁共振造影掃描機再加上一執行 echo-planar imaging 就能獲得此影像，其利用水分子的擴散作用各向異性進行成像，是目前唯一能反應活體組織空間組成訊息及病理狀態下各組織成分之間水分子交換功能狀況的檢查方法，能由測量水分在組織的散佈情形(diffusion)，也能協助測量與量化組織的方位(orientation)與結構，所以 DT-MRI 成為檢查大腦白質(white matter)與神經纖維徑路(neural fiber tract)的理想工具(Taylor et al., 2004)。DT-MRI 目前正逐漸增加應用在精神疾病的神經影像學的研究，目前的臨床研究包括有酒癮、精神分裂症、憂鬱症，其結果顯示以上疾病的白質微細結構有異常的發現，而其他精神疾病也有可能白質的問題(Lim et al., 2002)。過去諸多 neuroimaging techniques 被用來研究包括 cocaine, nicotine 與 opiate 依賴，許多的腦部區域持續的被報告呈現活化反應，特別是包括 dorso-lateral prefrontal cortex(Grant et al., 1996; Maas et al., 1998; Brody et al., 2002; Bonson et al., 2002)，anterior cingulate cortex(Maas et al., 1998; Daghlian et al., 2001; Childress et al., 1999; Bonson et al., 2002)，

amygdala(Grant et al., 1996; Childress et al., 1999; Bonson et al., 2002)與 orbito-frontal cortex(Grant et al., 1996; Bonson et al., 2002)。Danos(Danos et al., 1998)研究發現海洛因依賴病患的 frontal region 呈現 hypoperfusion，而長期的海洛因依賴特別容易造成 prefrontal region 的異常大腦血流量(Pezawas et al., 2002)，從諸多研究發現 frontal region 更容易受海洛因依賴所傷害。多項研究發現海洛因依賴病患較為衝動，Lee(Lee et al., 2005)以功能性核磁共振影像(fMRI)比較海洛因依賴病患與健康對照組，發現海洛因依賴病患與認知調節相關的神經活性與健康者呈現顯著差異，前者呈現 prefrontal region 的活化、right inferior parietal region 的活化與 anterior cingulate 的活性降低。單光子電腦斷層掃描(single photon emission computed tomography, SPECT)研究(Levin et al., 1995)顯示 cocaine 與 heroin 依賴的病患在 buprenorphine 治療後，其大腦血流量降低。Galynker(Galynker et al., 2000)使用正子攝影(positron emission tomography, PET)顯示 MMT 的病患(在穩定治療一年半後)相對於從 MMT 離開的病患，前者的 anterior cingulate 的大腦代謝呈現較後者為進步。Shi (Shi et al., 2007)使用 PET 顯示慢性海洛因依賴病患會導致長期的 striatum dopamine neuron impairment，而從海洛因依賴而戒除成功的人則顯示有較少的 striatum dopamine neuron impairment。另外，就 opiate 的 dopamine pathway 而言，其與 mesolimbic dopamine pathway 有關，此徑路從 midbrain ventral tegmental area 延伸到 nucleus accumbens，opiate dependence 的藥癮行為會使得 nucleus accumbens 增加 dopamine 的釋放，如此再刺激 prefrontal cortex 及強化再找藥的行為。而 nucleus accumbens 又有諸多 axons 延伸入 frontal region。換句話說，就 opiate 的神經傳導的影響而言，opiate dependence 病患的 nucleus accumbens 與 frontal region 可能受影響。綜合以上的描述，依照 opiate 各種影像的研究、opiate 神經傳導的影響、海洛因使用長期直接對於腦部組織的影響，推論海洛因依賴病患有很高可能會產生腦部白質神經纖維的微細結構傷害。

## **2. 以往研究的侷限、進行本研究的原因：**

儘管海洛因影響的嚴重性，但是多中心及長期追蹤的 MMT 研究很少(Teesson et al., 2006)。在一篇回顧性報告中指出，對 MMT 的研究幾乎多來自歐美國家，然而物質濫用的影響深受社會背景的影響，研究區域會影響治療預後，因此建議應進行多中心及不同區域的研究以增加其研究結論之外在推論性 (external

generalization) (Amato et al., 2005)。而在一些影響因子的發現並不一致，如精神疾患對預後的影響(Darke et al., 2005)，因此更多不同區域文化背景的研究有其必要性。

另外，運用 DT-MRI 來評估海洛因依賴患者的腦部白質神經纖維是否有異常的研究，目前國內與國外仍無這方面的研究。因此本研究提出針對部分的海洛因依賴患者做腦部 DT-MRI 的評估，以了解長期海洛因依賴對於腦部白質纖維的可能傷害。

#### 四、研究方法

##### 1. 研究方法

###### (1). 研究設計：

此為一兩中心，前驅性(prospective)，非隨機之世代研究(cohort study)。患者在進入治療的第一天接受第一次評估。此報告則呈現進入 MMT 治療患者之基本特性。此外 DTI 部分則採用 case-control design，選取使用 heroin 患者及對照組做大腦白質之比較。

###### (2). 研究場域(setting)：

研究選擇中山醫學大學附設醫院精神科及草屯療養院兩治療中心。兩中心均位於中台灣，中山醫學大學附設醫院屬都市區域，草屯療養院則屬鄉鎮區域。此兩中心均有能力提供 MMT 及其他相關心理社會治療，且可進行毒物分析及血液生化，心電圖及 x 光檢驗分析。此兩中心均同意參與研究。

###### (3). 研究對象：

共 270 位年紀大於 18 歲的海洛因使用患者參與兩治療中心（草屯療養院及中山醫學大學附設醫院）MMT 治療方案者為研究對象。收案時間為 2008.9.1 至 2009.8.30。

這些患者需符合

1. 至少一年以上的海洛因使用。
2. 符合 DSM-IV 海洛因依賴的診斷標準。
3. 一個月內未接受海洛因治療者。

4. 大於等於 18 歲。
5. 識字可填寫量表者。
6. 無嚴重生理疾患者
7. 可以瞭解研究內容及願意簽署同意書。

這些患者在進入治療方案時，須閱讀治療的規定及簽署同意書。患者需每天至治療中心喝美沙冬，並參與治療者（包括心裡師，社工師，護理師或醫師）定期的治療會談及評估。暴力及販賣美沙冬者，依照治療的約定，將退出此治療方案。病患同時需接受定期（進入治療，6 個月，12 個月）的血液（含肝功能，HIV，VDRL，Hepatitis C, Cholesterol, TG）、心電圖的評估。在使用美沙冬之前經結構化的評估，內容包括人口學資料，MINI 精神疾患及反社會人格評估，自殺評估，海洛因使用史及 MAP 評估（含心理，HIV 危險行為，犯罪行為及物質使用行為），並填寫一系列自填量表，包括睡眠（Pittsburgh Sleep Quality Index），家庭支持（APGAR scale），衝動性量表（Barratt Impulsiveness Scale），心理依賴程度（SDS-CH），WHOQOL-BREF 生活品質量表台灣版等，在使用美沙冬之前完成評估，病患經解說後簽署研究同意書。

另外，因為 brain MRI 與 brain DT-MRI 的檢查費用稍高，而且就研究可使用的費用、經濟效益與研究需求的綜合考量，無法對於所有的研究個案做 brain MRI 與 brain DT-MRI，故只針對以上的部分研究個案加做 brain MRI 與 brain DT-MRI 檢查以作為評估項目，這些研究個案稱為「加做 brain MRI 與 DT-MRI 個案組」，除了完成所有研究病患的所有檢查外，但增加兩次的 brain MRI 與 DT-MRI 檢查，其評估時間分別為進入 MMT 治療時與進入 MMT 滿 12 個月時，這些加做 brain MRI 與 DT-MRI 個案的收案條件，除了需要符合以上的患者條件，其他條件尚包括排除體內有任何手術後留下的金屬合成物（如：鋼釘、鐵夾、心臟節律器等）的情形、年紀為 18 歲到 45 歲、同意加做 brain MRI 與 brain MR-DTI。此外，相對於以上的「加做 brain MRI 與 brain DT-MRI 個案組」，也尋找志願的健康對照組，收案條件為無任何嚴重的生理疾患、無海洛因使用或其他毒品使用的經驗、年紀為 18 歲到 45 歲、填寫完成研究同意書。

研究計畫已經草屯療養院及中山醫學大學附設醫院的 IRB 同意。

#### (4). 研究的測量：

以下的工具用於資料收集

- 海洛因使用者特性：包括性別，年齡，婚姻，教育，抽煙與否及開始年齡，喝酒與否及開始年齡，首次非法物質使用年齡及，曾使用之非法物質種類；海洛因使用開始年齡，海洛因使用方式，劑量，花費及是否共用針頭，溶劑；犯罪史。
- SDS-ch：依賴嚴重度量表（The Severity of Dependence Scale：SDS）為一國際廣泛使用之 5 題量表，可用來評估各種非法藥物之心理依賴程度，並經多篇研究證明可以在測量古柯鹼，海洛因，安非他命的依賴程度時有良好的信效度，並可用作自填或專業人員評估使用。本研究獲得原始作者英國國家成癮研究中心 Prof. Michael Gossop 的授權與協助，將 SDS 完成中文化成 SDS 中文版(Chinese version of SDS：SDS-ch)，經 translation-back-translation 的過程，並以草屯療養院海洛因患者及台中戒治所海洛因患者為對象完成信效度檢驗。其中再測信度 ICC 為 0.88，內在一致性 Cronbach's alpha 為 0.75，效度方面因素分析和原始論文相同為單一因素，解釋量為 50.2%，和 DSM IV 海洛因依賴的診斷項目成正相關( $r = 0.54$ ,  $p < 0.001$ )。此結果顯示 SDS-ch 有良好的信效度，適宜使用在本土的患者。
- MINI( Mini International Neuropsychiatric Interview)：MINI 為一結構式診斷會談工具，可得到 DSMIV 或 ICD-10 的精神疾病診斷及自殺行為(Sheehan et al., 1998)，其有良好的信效度，並廣泛被使用於精神流行病學研究(Ansseau et al., 2007; Olfson et al., 2002; Otsubo et al., 2005; Sheehan et al., 1998)。MINI 經台灣精神醫學會發展成中文版，在以往研究顯示其信度為 0.75(Kuo et al., 2003)，並被用於海洛因研究(Chiang et al., 2007)。中山醫學大學患者由兩位精神專科醫師會談，草屯療養院患者由一精神科護士經半年之訓練，其中 MINI 之施測在進行研究前，先進行 5 位海洛因依賴者之會談及討論，之後進行 12 位患者之施測者間信度(inter-rater reliability)評估。
- WHOQOL-BREF 台灣版：WHOQOL-BREF 為 World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) questionnaire 的簡明版，經中文化後檢驗其內在一致性為 0.70-0.77，再測信度為 0.76-0.80，和原量表相同可分為四項度，為生理，心理，社會及環境向度，內容效度為 0.53-0.78 (Yao et al., 2002)，已被廣泛使用在台灣各領域的研究中。
- 家庭關懷量表 (Family APGAR score)：家庭關懷量表 (Good M and Milkstein

G, 1979)在測量家庭環境，尤其是個案對家人支持，溝通的滿意度。其有中等的內在一致性，結構效度，及區分臨床個案的區分效度，其中分數越高支持度越差。中文版已曾經在台灣進行信效度研究及其他研究 (Chau TT et al., 1991; Smilkstein G et al., 1982)

● 檢查(Magnetic Resonance Imaging, MRI)與腦部散佈性張量核磁共振影像檢查(Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging, DT-MRI)：Brain MRI 與 brain DT-MRI 檢查的安全性而言，都為不具放射線的影像檢查，在選取研究對象時已詢問且排除體內有任何手術後留下的金屬合成物(如：鋼釘、鐵夾、心臟節律器等)的情形，而且並不施打對比劑，所以可以確保影像檢查的安全性。Brain MRI 可評估腦變化、腦傷的大小與數目。Brain DT-MRI 為 Brain MRI 的一種變化(variation)，其在核磁共振掃描機的設備下，在做 MRI 的過程中加上執行 echo-planar imaging 就能獲得影像。中山醫學大學附設醫院的 Brain DT-MRI，採用 1.5-T Siemens Vision MR，回波平面的順序(echo-planar sequence)為 TR=6000 msec、TE=100 msec，每 10 mm 切一個切面(slice)，以前聯合與後聯合平面[anterior commissure-posterior commissure (AC-PC) plane]當成中心軸線，由 128X128 矩陣(matrix)組成， $b=1000 \text{ sec/mm}^2$ 。此張量(tensor)從以下七個影像來綜合計算出來： $b=0 \text{ sec/mm}^2$  與 6 個影像 ( $b=1000 \text{ sec/mm}^2$  with gradients applied in six noncollinear directions)。由明確的擴散係數(diffusion coefficient)形成的六個圖被計算出來，也算出特徵值(eigenvalues) 與特徵向量(eigenvectors)，按照設定的程式即可計算出所圈選腦組織的 fractional anisotropy (FA，各向異性分數)。其能測量水分在大腦組織的散佈情形，也能協助測量與量化大腦白質(cerebral white matter)與神經纖維徑路(neural fiber tracts)等組織的方位(orientation)與結構(structure)，等檢查完成後，再計算出所圈選大腦組織的 FA 值。本研究的 region of interest(ROI)為選用固定的大小( $31.6\text{mm}^2$ )。每 10 mm 切一個切面(slice)，以 AC-PC plane 當成中心軸線，以 axial view 取切面，再往 AC-PC plane 上方 10mm 取切面，也往 AC-PC plane 下方 10mm 取切面，可以得到諸多區域的白質，包括不同介面的 frontal region、temporal lobe、occipital lobe、genu 與 splenium，之後再依 ROI 圈選與計算出各部位的 FA 值。FA 值從 0 [例如：在 CSF fluid 呈現各向同性的(isotropic)或未限制性的(unrestricted)擴散(diffusion)]到 1 [例如：組織化的白質纖維形成屏障，造成各向異性的(anisotropic)或限制性的(restricted)擴散]。FA 值，可用來測量



Brain DT-MRI 中大腦白質中神經纖維的水分擴散情形，若是 FA 質降低，也代表年紀老化或疾病導致大腦白質微細組織與神經纖維的退化(degradation)。

**(5). 統計：**

頻率描述及平均值用來描述各變項之基本特質。組間比例 (proportion) 的差異使用 Chi-square 或 Fisher's Exact test。其他連續變項的分析則使用 Student's t test。對於明顯偏斜(Skew)，則以中位數及 Mann-Whitney U test 分析。以  $p < 0.05$  為明顯差異。統計軟體為 Stata 8.0 及 SPSS 13.0。

**2. 研究進行步驟：**

- (1). 完成了本研究的臨床試驗審查申請的文件，並取得中山醫學大學附設醫院與草屯療養院個別倫理暨人體試驗委員會(IRB)的審核與同意。
- (2). 主持人、共同主持人及協同研究人員，有多位均為資深的精神科專科醫師，針對 MINI 診斷問卷與 DSM- IV 之海洛因依賴準則，多次找病人做實際演練，使施測者間之信效度達到令人滿意程度。
- (3). 本研究之主持人、共同主持人及協同研究人員密集訓練心理相關科系畢業之研究助理關於以下的施測方法，包括基本資料與其他量表的施測，實際演練能達到準確與熟練的程度。
- (4). 對於研究個案，治療者在醫院門診以連續取樣之方式選取符合上述樣本的海洛因依賴患者。
- (5). 評估前的準備：海洛因依賴患者在進入醫院的治療方案時，須先閱讀治療的規定，隨後簽署完成治療同意書，同意書中約定患者需每天至治療中心喝美沙冬，並參與治療者（包括心裡師，社工師，護理師或醫師）定期的治療會談及評估。若出現暴力及販賣美沙冬行為，即退出此治療方案。對於同意參加本研究的患者，治療者須對個案與其家屬清楚的說明本研究的內容（含研究事項、可能遭遇的困難、解決困難的途徑），之後填寫完成研究同意書(informed consent)。同時給予編列的禮物，以鼓勵研究個案參與研究。
- (6). 首次評估：研究個案當完成了評估前的準備，治療者與研究助理對於研究個案的首次評估項目包括：基本資料的填寫，自填量表包括依賴嚴重度量

表(SDS-ch)、WHOQOL-BREF 台灣版、Pittsburgh Sleep Quality Index 中文版、Barratt Impulsiveness Scale version 11、家庭關懷量表 (Family APGAR score) , 完成 MINI 結構性診斷會談, 完成尿液分析(methadone, heroin , amphetamine, benzodiazepine)、抽血檢查 (含肝功能, HIV, VDRL, Hepatitis C, Cholesterol, TG)、心電圖的評估。

- (9).「加做 brain MRI 與 brain DT-MRI 個案組」與其年紀相符合的(age-matched)健康對照組：就以上的研究個案, 找出其中的部分個案(18 名), 加做 brain MRI 與 brain DT-MRI 檢查以作為評估項目, 這些研究個案稱為「加做 brain MRI 與 brain DT-MRI 個案組」。其收案條件除了需要符合以上的患者條件, 其他條件尚包括排除體內有任何手術後留下的金屬合成物(如：鋼釘、鐵夾、心臟節律器等)的情形、年紀為 18 歲到 45 歲、同意加做 brain MRI 與 brain MR-DTI, 評估項目除了與其他 MMT 研究個案接受所有的評估檢查(如上所述)外, 再增加 brain MRI 與 brain DT-MRI。此外, 相對於以上 18 名「加做 brain MRI 與 DT-MRI 個案組」, 也找年紀相符合的健康對照組(18 名), 收案條件為無任何嚴重的生理疾患、無海洛因使用或其他毒品使用的經驗、年紀為 18 歲到 45 歲、填寫完成研究同意書。
- (10).收到施測結果後, 由研究助理詳細檢查每份研究結果, 確定無誤後輸入電腦登錄。對於資料不齊的問卷, 則儘快再度查詢或訪視以確實完成內容。

## 五、結果與討論

### 1. 結果：

#### (1). 美沙冬維持治療療效之研究—雙中心前驅世代研究（第一年研究）

##### ● 人口學資料及海洛因使用特質

本研究共收錄 270 位海洛因使用並參加 MMT 治療的患者 (response rate:90%)，其中男性佔 88.1%，平均年齡 36.4 歲(SD 7.7)，平均接受教育年齡為 10.0 年(SD 1.9)，婚姻狀況為未婚者 50.6%、已婚者 24.1%、離婚者 25.3%。無業者佔 40%。

在海洛因使用特徵上，第一次使用海洛因的平均年齡為 27 歲 (SD 18.5)，海洛因半錢可使用 6.3 天 (SD 6.0)。平均戒毒超過兩週的次數為 2.9(SD2.5)。平均毒品前科為 2.2 次(SD 1.6)，87.4%有毒品前科，平均非毒品以外前科為 1.2 次(SD 1.4)，57.9%有非毒品前科，76%用注射方式，最常使用的地方為家裡 (63.8%)，最常購買海洛因的地方為街頭 (45.7%)，HIV 盛行率為 10.9%，而 HBV 盛行率為 83.3%，HCV 盛行率為 84.6%，99.6%有抽煙習慣，27.5%有自行使用鎮靜安眠藥，22.1%有不使用保險套情況。(見 Table1-1, 1-2)

Table 1-1 General characteristics of the sample (continuous variables) (n=270)

Item	N	Mean	SD
A3 出生歲	270	36.35	7.666
A7 接受幾年教育	257	9.98	1.924
A11 抽菸年齡	257	16.91	3.409
A12 檳榔年齡	256	15.28	8.785
B1 喝酒年齡	229	17.89	3.337
B3 第一次用毒品年齡	257	23.76	6.811
B4 開始用海洛因年齡	256	27.00	18.453
B6 海洛因半錢可使用	250	6.33	5.948
B10 過去曾超過 2 週未用海洛因	249	2.92	2.508
B11 共曾使用非法物質種類	252	.91	.736
B17 毒品前科	253	2.23	1.627
B18 毒品以外前科	247	1.22	1.385
平均每月工作收入	248	21045.57	18153.628
物質依賴	210	6.97	2.584
家庭支持	210	5.45	4.287
生理範疇計分	210	12.62	2.078
心理範疇計分	210	11.8	2.332
社會範疇計分	210	12.07	2.369

環境範疇計分	210	11.96	2.2009
Depression(CESD)	263	20.19	1.03842
生活事件數	266	1.89	2.49120

Table 1-2 General characteristics of the sample (category variables) (n=270)

Item	N	Percentage
醫院-草療	210	77.8
醫院-中山	60	22.2
性別-男	238	88.1
性別-女	32	11.9
婚姻		
未婚	130	50.6
已婚	62	24.1
離婚	65	25.3
教育 1 不識字	2	.8
教育 2 小學(識字)	13	5.1
教育 3 國中	143	55.6
教育 4 高中(職)	92	35.8
教育 5 大專及以上	6	2.3
抽煙習慣 1	256	99.6
抽煙習慣 2	1	.4
第一次用毒品種類 1 海洛因	134	52.1
第一次用毒品種類 2 安非他命	116	45.1
第一次用毒品種類 3 搖頭丸	2	.8
第一次用毒品種類 5F 大麻	1	.4
第一次用毒品種類 6K 他命	2	.8
第一次用毒品種類 8 其他	1	.4
用海洛因方式 1 抽煙	61	23.7
用海洛因方式 2 血管肌肉注射	193	75.1
與他人共用注射針頭/空針 1	21	8.2
與他人共用注射針頭/空針 2	234	91.1
與他人共用注射準備工具 1	36	14.1
與他人共用注射準備工具 2	218	85.5
過去 6 個月海洛因合併使用 1 無	133	52.0
過去 6 個月海洛因合併使用 2 安非他命	60	23.4
過去 6 個月海洛因合併使用 3	49	19.1
過去 6 個月海洛因合併使用 5	11	4.3
過去 6 個月海洛因合併使用 6	3	1.2

Continuous table:

Table 1-2 General characteristics of the sample (category variables) (n=270)

Item	N	Percentage
<b>最多每天花在海洛因的金額</b>		
1 無	3	1.2
2. 1000 元以下	29	11.3
3. 1001~3000	92	35.9
4. 30001-5000	67	26.2
5. 5001~8000	33	12.9
6 8000 元以上	32	12.5
<b>最多每天注射次數有多少</b>		
1. 無	25	9.8
2. 1~2 次	43	16.8
3. 3~5 次	101	39.5
4. 6~10 次	66	25.8
5. 11~20 次	19	7.4
6. 20 次以上	2	.8
<b>16 最多每天需多少根煙</b>		
1. 無	50	19.8
2. 1~2 根	34	13.4
3. 3~5 根	48	19.0
4. 6~10 根	58	22.9
5. 11~20 根	38	15.0
6. 20 根以上	25	9.9
<b>20 最常怎麼買</b>		
1 在遊樂場買	49	19.3
2 至朋友家中拿	50	19.7
3. 在街頭路旁直接	116	45.7
4. 直接聯絡至家中拿	19	7.5
5. 其他	19	7.5
<b>21 最常使用毒品地方</b>		
1. 自己的家中	162	63.8
2. 朋友家中	29	11.4
3. 遊樂場所	7	2.8
4. 工作場所	7	2.8
5. 街角暗巷	31	12.2
6. 其他	18	7.1

● 心理社會特徵

一年內有自殺意念者有 18.8%，而終身自殺嘗試盛行率為 12.9%。合併其他精神疾患部分，目前有重鬱症者有 25.2%，過去有重鬱症者有 14.4%，目前有輕鬱症者有 5.2%，目前有躁症者有 0.4%，有輕躁者有 0.4%，目前有恐慌症者有 0.7%，目前有懼曠者有 1.9%，有社交恐懼症者有 2.25%，有強迫症者有 1.1%，有精神疾患者為 1.1%，有暴食症者有 0.7%，有泛焦慮症者有 0.4%。(見 Table 2 )

Table 2 Prevalence of psychiatric morbidity (N=270)

Item	N	Percentage
<b>重鬱症發作-目前</b>		
0 否	202	74.8
1 是	68	25.2
<b>重鬱症發作-過去</b>		
0 否	231	85.6
1 是	39	14.4
<b>輕鬱症</b>		
0 否	256	94.8
1 是	14	5.2
<b>自殺傾向-目前</b>		
0 否	216	80.0
1 是	54	20.0
<b>自殺傾向-危險性</b>		
0 否	219	81.1
1 低	25	9.4
2 中	8	3.0
3 高	18	6.6
<b>躁症發作-目前</b>		
0 否	269	99.6
1 是	1	.4
<b>輕躁-目前</b>		
0 否	269	99.6
1 是	1	.4
<b>恐慌症-目前</b>		
0 否	268	99.3
1 是	2	.7
<b>懼曠症-目前</b>		
0 否	265	98.1
1 是	5	1.9
<b>社交恐懼症-目前</b>		
0 否	264	97.8

1 是	6	2.2
<b>強迫症-目前</b>		
0 否	267	98.9
1 是	3	1.1
<b>精神病性疾患-終生</b>		
0 否	263	97.4
1 是	7	2.6
<b>精神病性疾患-目前</b>		
0 否	267	98.9
1 是	3	1.1
<b>有精神病症狀情感性疾病</b>		
0 否	269	99.6
1 是	1	.4
<b>厭食症</b>		
0 否	270	100
<b>暴食症</b>		
0 否	268	99.3
1 是	2	.7
<b>清除型暴食症</b>		
0 否	270	100
<b>泛焦慮症</b>		
0 否	269	99.6
1 是	1	.4
<b>1年來傷害自己的念頭</b>		
0 否	203	81.2
1 是	47	18.8
<b>1年來是否自殺過</b>		
0 否	225	93.8
1 是	15	6.2
<b>一生曾自殺過</b>		
0 否	209	87.1
1 是	31	12.9
<b>HIV</b>		
0 否	221	89.1
1 是	27	10.9
<b>HCV</b>		
0 否	38	15.4
1 是	209	84.6

● 兩中心患者特徵之比較

分析中山及草療兩中心患者特性，發現有不同特質，其中至中山的患者年紀較大，教育程度較高，成癮嚴重度較高，家庭支持度較低，較多自殺嘗試史，較少 HCV，較少憂鬱症，較少使用注射方式。(見 Table 3-1, 3-2)

Table 3-1 Variables with significant differences between two centers (continuous variables) (n=270)

Variable	草療			中山			P value
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	
出生歲	210	35.76	7.010	60	38.40	9.401	.047
成癮嚴重度 (SDS)	210	6.971	2.584	53	10.906	4.011	.000
教育年數	210	9.86	1.878	47	10.49	2.063	.043
家庭支持度 (Apgar)	210	7.643	4.221	55	13.527	4.277	.000
ADHD 分數	179	28.062	11.347	60	10.333	14.588	.000

T test

Table 3-2 Variables with significant differences between two centers (category variables) (n=270)

Variable	Category	草療	中山	P value
年來是否自殺過	無	197	25	.011
	有	13	6	
一生曾自殺過	無	187	21	.001
	有	23	10	
HCV	無	24	14	.002
	有	176	33	
使用海洛因方式	1 抽煙	43	18	.011
	2 注射	164	29	
重鬱症發作-目前	無	150	52	.016
	有	60	8	

Chi-square test



● 成癮嚴重度相關因子

成癮嚴重度以 SDS-C 的總分呈現，和其相關的因子有近一年有自殺意念，差的  
家庭支持度，憂鬱程度 (CESD)，平均給藥劑量，生理範疇之生活品質，心理範疇之  
生活品質，注射天數，非藥物之前科。(見 Table 4)

Table 4 Variables associated with severity of dependence (Continuous variables, Pearson correlations)

家庭支持度 (Apgar)	Pearson Correlation	.248**
	Sig. (2-tailed)	.000
	N	262
憂鬱程度 (CESD)	Pearson Correlation	.209**
	Sig. (2-tailed)	.001
	N	260
平均給藥劑量	Pearson Correlation	.268**
	Sig. (2-tailed)	.000
	N	210
生理範疇之生活品質	Pearson Correlation	-.166*
	Sig. (2-tailed)	.016
	N	210
心理範疇之生活品質	Pearson Correlation	-.196**
	Sig. (2-tailed)	.004
	N	210
注射天數	Pearson Correlation	.135*
	Sig. (2-tailed)	.035
	N	245

\* P<0.05; \*\* P<0.01

Table 4 Variables associated with severity of dependence (category variables, t-test)

Variables	Category	N	SDS-C(Mean)	SD	P value
非藥癮前科	無	100	8.0000	3.47575	.013
	有	140	7.0000	2.71420	
自殺意念	無	202	7.6485	3.23541	.046
	有	45	8.7556	3.82073	

● HIV 相關因子 (見 Table 5)

HIV：他人共用注射針頭/空針，與他人共用注射準備工具，無業，注射方式，非藥物之前科，輕躁症，創傷後壓力症候群。

Table 5-1 Variables associated with HIV (continuous variables)

Variable	HIV(-)			HIV(+)			P value
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	
毒品以外前科	200	1.14	1.298	27	2.15	1.634	.000

T test

Table 5-2 Variables associated with HIV (category variables)

Variable	Category	HIV(+)	HIV(-)	P value
與他人共用注射針頭/ 空針	無	9	10	.000
	有	198	17	
與他人共用注射準備 工具	無	19	15	.000
	有	187	12	
輕躁-目前	無	221	26	.004
	有	0	1	
用海洛因方式	吸煙	55	1	
	注射	22	1	
無業	無	27	115	.0013
	有	7	87	
創傷後壓力症候群	無	46	21	.014
	有	0	3	

Chi-square test

- HCV 相關因子：注射方式，平均給藥劑量，低教育程度，生活事件，ADHD 嚴重度，cholesterol，注射天數，注射方式，無業，毒品前科。

Table 6-1 Variables associated with HCV (continuous variables)

Variable	HCV(-)			HCV(+)			P value
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	
平均給藥劑量	24	36.129	16.393	176	43.906	15.486	.023
接受幾年教育	33	10.79	2.446	202	9.81	1.727	.033
生活事件	38	1.342	1.547	205	2.083	2.688	.020
ADHD	36	19.528	15.511	181	25.619	13.569	.017
Cholesterol	19	199.74	47.749	157	162.86	35.917	.000
注射天數	35	10.11	13.159	201	24.22	10.225	.000

T test

Table 6-2 Variables associated with HCV (category variables)

Variables	Category	HCV(-)/ N	HCV(+)/N	P value
無業	無	27	115	.013
	有	7	87	
使用方式	吸煙	22	33	.000
	注射	11	166	
毒品前科	無	13	3	.000
	有	19	189	

Chi-square test

- 藥癮前科相關因子：未婚，低教育程度，低 cholesterol，喝酒天數，生活事件數，輕鬱症，躁鬱症，泛焦慮症，非藥物前科，HIV，HCV（見 Table7）

Table 7-1 Variables associated with substance-related crime (continuous variables)

Variable	Crimes(-)			Crimes(+)			P value
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	
接受幾年教育	32	11.19	2.416	221	9.80	1.791	.003
海洛因半錢可使用天數	29	4.57	2.865	29	4.57	2.865	.003
Cholesterol	19	184.16	56.738	157	164.75	35.895	.040
酒精天數	29	1.38	3.396	198	3.03	7.153	.046
生活事件數	31	1.16	1.594	218	1.97	2.612	.020

T test

Table 7-2 Variables associated with substance-related crime (category variables)

Variable	Category	Crimes(-)	Crimes(+)	P value
輕鬱症	0	28	212	.044
	1	4	9	
躁症發作-目前	0	31	221	.008
	1	1	0	
泛焦慮症	0	31	221	.008
	1	1	0	
HIV	0	26	180	.05
	1	0	27	
HCV	0	13	19	.000
	1	13	187	
婚姻	未婚	14	115	.000
	已婚	16	45	
	離婚	2	60	
非藥癮前科	0	25	79	.000
	1	6	137	

- 非藥癮前科相關因子：社交恐懼症，HIV，藥癮前科，男性，SDS，戒癮次數，社會範疇之生活品質，環境範疇之生活品質。(見 table 8)

Table 8-1 Variables associated with substance-related crime (continuous variables)

Variable	非藥癮前科(-)			非藥癮前科(+)			P value
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	
非法鎮靜安眠劑天數	90	3.59	8.674	131	6.24	11.179	.048
SDS	100	8.00	3.475	140	7.00	2.714	.013
過去曾超過 2 週未用海洛因	100	2.54	2.153	139	3.29	2.703	.023
社會範疇計分	84	12.49	2.187	125	11.78	2.461	.035
環境範疇計分	84	1.249	2.151	125	1.163	2.178	.005
海洛因半錢可使用天數	29	4.57	2.865	29	4.57	2.865	.003

T test

Table 8-2 Variables associated with substance-related crime (category variables)

Variable	Category	非藥癮前科 (-)	非藥癮前科(+)	P value
社交恐懼症-目前	無	104	137	.034
	有	0	6	
HIV	無	87	113	.004
	有	4	23	
藥癮前科	無	25	6	.000
	有	79	137	
性別	男	86	133	.012
	女	18	10	

Chi-square test

## (2). 海洛因使用者腦部影像之研究 (第一年研究) (見 Table 9)

- 研究樣本：海洛因使用者腦部影像之疾病組，研究取樣在中山醫學大學附設醫院精神科門診與草屯療養院精神科門診，尋找符合本研究條件之海洛因使用者 18 名，此 18 名皆納入進行統計分析的疾病組，其平均年齡為 37.22 歲 ( $\pm 4.93$  歲)，男性 12 名 (66.67%)、女性 6 名 (33.33%)；另外志願者中尋找年齡相配的(age-matched)18 名健康對照組，其平均年齡為 37.33 歲 ( $\pm 5.98$  歲)，男性 8 名 (44.44%)、女性 10 名 (55.56%)。疾病組與健康組的性別統計檢定無顯著差異( $p=0.315$ )。
- 海洛因使用者疾病組(稱疾病組)與健康對照組(稱健康組)的 Brain MRI 影像：兩組的個案皆無明顯的腦損傷。
- 比較疾病組與健康組之差異：檢定疾病組與健康組在 brain DT-MRI 的各圈選區域白質的 FA 值，前聯合後聯合面(anterior commissure–posterior commissure plane, AC-PC plane)以上 10mm 的 right frontal white matter ( $p=0.457$ )、AC-PC plane 以上 10 mm 的 left frontal white matter ( $p=0.289$ )、AC-PC plane 以下 0 mm 的 right frontal white matter ( $p=0.681$ )、AC-PC plane 以下 0 mm 的 left frontal white matter ( $p=0.924$ )、AC-PC plane 以下 10 mm 的 right frontal white matter ( $p=0.184$ )、AC-PC plane 以下 10 mm 的 left frontal white matter ( $p=0.635$ )、genu white matter ( $p=0.719$ )、splenium white matter ( $p=0.296$ )、right occipital white matter ( $p=0.129$ ) 及 left occipital white matter ( $p=0.887$ )皆未達統計上顯著的差異，而疾病組與健康組兩組在 right temporal white matter( $FA=0.433$ ,  $FA=0.506$ )及 left temporal white matter( $FA=0.445$ ,  $FA=0.506$ )的 FA 值檢定上，則皆呈現統計上的顯著差異( $p=0.000$ ,  $p=0.000$ )，而且疾病組的平均 FA 值均較健康組為低。

Table 9 Differences between 18 heroin users and 18 healthy controls in regional Fractional Anisotropy

Brain region	Fractional Anisotropy <sup>a</sup>				P value
	Heroin users		Healthy controls		
	Mean	SD	Mean	SD	
Frontal white matter					
10 mm above AC-PC <sup>b</sup> , right	0.468	0.061	0.483	0.046	0.457
10 mm above AC-PC, left	0.464	0.064	0.496	0.087	0.289
0 mm below AC-PC, right	0.514	0.047	0.533	0.072	0.681
0 mm below AC-PC, left	0.532	0.082	0.535	0.082	0.924
10 mm below AC-PC, right	0.523	0.067	0.557	0.082	0.184
10 mm below AC-PC, left	0.515	0.059	0.522	0.079	0.635
Genu	0.750	0.065	0.717	0.069	0.719
Splenium	0.764	0.054	0.730	0.076	0.296
Right occipital white matter	0.577	0.046	0.593	0.044	0.129
Left occipital white matter	0.580	0.038	0.580	0.050	0.887
Right temporal white matter	0.433	0.025	0.506	0.051	<b>0.000</b>
Left temporal white matter	0.445	0.030	0.506	0.049	<b>0.000</b>

Mann-Whitney Test

<sup>a</sup>Fractional Anisotropy: Range= 0-1; 0 means an isotropic diffusion and 1 means a highly anisotropic or directional diffusion.

<sup>b</sup>AC-PC: anterior commissure-posterior commissure

## 2. 討論：

本研究為台灣第一篇以多中心為研究場域進行之MMT研究，本研究顯示參與MMT研究海洛因治療的患者為高共病症，高HIV盛行率，高HCV盛行率，高犯罪紀錄的複雜族群，可從此流行病學結果瞭解為何以往嘗試想治癒此類患者的諸多治療方式均無良好成果，減害治療模式乃因應而生。

### ● 不同治療環境之差異

本研究顯示不同治療環境之差異，中山醫學大學附設醫院與草屯療養院各代表醫學中心及精神科專科醫院的差異，也代表城市與鄉鎮治療環境之差異，結果顯示兩者在諸多特質上有所差別，顯示任何MMT研究若只選擇一中心，其結果推論將受到明顯選項偏差所侷限，因此本研究顯示多中心的MMT研究有其研究法上之重要性。

### ● 心理社會特質

就心理社會特質方面，本研究發現和以前研究相近(Rounsaville et al, 1982; Brooner et al, 1997)，有高比例的共病性，和台灣以往研究相比較，之前江等人(Chiang et al., 2007)發現有34.2%的人有第一軸非物質之精神疾患，最多的是泛焦慮症(28.5%)及重鬱症(16.8%)，本研究為26.7%的人有第一軸非物質之精神疾患，最多的是25.2%的重鬱症，相近其結果但仍有些差異，如較高的憂鬱症及較少的焦慮症。此共病性和海洛因使用的關連性可能是兩者有共通致病機轉，精神疾病會造成海洛因使用或海洛因會造成精神疾病，其關連性需要長時間世代研究證實。而高精神疾病之共病性會影響物質依賴者之治療結果，比如憂鬱即是海洛因治療預後較差之危險因子(Rounsaville et al, 1982; Kosten et al, 1986)，因此在MMT治療中診斷治療精神疾病共病性，尤其是憂鬱症之治療是重要課題。

### ● 成癮嚴重度

本研究和以往西方報告一致，顯示成癮嚴重度(以SDS-C的總分呈現)和犯罪行為(Barrio et al., 2001)，憂鬱程度(Feeney et al., 2005)，海洛英使用量(Barrio et al., 2001; Ferri et al., 2000; Gossop et al., 1995)相關，本研究更進一步發現其和生理範疇之生活品質，心理範疇之生活品質，一年有自殺意念，差的家庭支持度相關，顯示成癮嚴重度的評量是MMT評估的重要指標，而以往研究顯示SDS的分數和將來的治療預後相關(McCamant et al, 2007)，此值得做將來的長期追蹤指標。



## ● HIV, HCV

本研究顯示此族群有高 HIV 的盛行率，其中和以往一致的相關因子有與他人共用注射準備工具，注射方式及犯罪前科(Barrío et al., 2007)，但未發現性別及教育程度的差異，此外發現有他人共用注射針頭/空針，無業，輕躁症，創傷後壓力症候群的差異。其中創傷後壓力症候群在 MMT 的 HIV 個案的研究非常少，值得將來進一步的探討。

本研究顯示此族群有極高 HCV 的盛行率(84.6%)，相近於最近香港(Lee et al., 2008)的研究(85%)及台灣的研究 (89%) (Chu et al., 2009)，高於另一台灣的資料(74.9%) (Liao et al., 2006)，其中注射天數，注射方式為相似之相關因子，但本研究未發現共用針頭為危險因子(Liao et al., 2006)，而發現過去較少討論的因子包括平均給藥劑量，低教育程度，生活事件，ADHD 嚴重度，cholesterol，無業，毒品前科，此值得將來再進一步的研究。

## ● 前科相關因子

本研究顯示 87.4%有毒品前科，57.9%有非毒品前科，藥癮前科相關因子：未婚，低教育程度，低 cholesterol，喝酒天數，生活事件數，輕鬱症，躁鬱症，泛焦慮症，非藥物前科，HIV，HCV。而非藥癮前科相關因子：社交恐懼症，HIV，藥癮前科，男性，SDS，戒癮次數，社會範疇之生活品質，環境範疇之生活品質。澳洲一研究(Ross et al., 2005)顯示一個月內的犯罪盛行率為 55%，男性和女性機率相似，而和物質濫用的藥物總類總和數目相關。而經治療後可持續在治療模式中的人會降低其犯罪行為(Campbell et al., 2007)。本研究呈現更豐富的相關因子，而這些因子對於將來在犯罪的相關性是值得追蹤研究的項目。

## ● 海洛因使用者腦部影像之研究:

本研究的海洛因使用組與健康對照組的 brain MRI 影像皆無明顯的腦部損傷，主要是因為篩選這些研究樣本的包含與排除條件，已明定這些個案皆須排除體內有任何受術後留下的金屬合成物、無腦部重大的生理疾病、所有個案的年齡不高(在 27 歲到 45 歲之間)。檢定海洛因使用組與健康組在 brain DT-MRI 之各圈選區域白質的

FA，海洛因使用組與健康組兩組在 right temporal white matter(FA=0.433, FA=0.506) 及 left temporal white matter(FA=0.445, FA=0.506)的 FA 值檢定上，則皆呈現統計上的顯著差異( $p=0.000$ ,  $p=0.000$ )，而且海洛因使用組的平均 FA 值均較健康組為低，此結果說明：海洛因使用的病人可能在雙側的顳葉白質(temporal white matter)的神經纖維出現微細結構的病變(microstructural change)。大腦白質形成大腦結構上的主要部分，而大腦白質內的神經徑路的瓦解會導致腦部功能異常，進而表現出臨床症狀。本研究顯示海洛因使用的病人可能在顳葉白質的神經纖維出現微細結構的病變，而顳葉在情緒上與動機上的行為(emotional and motivational behavior)扮演一重要角色，若是顳葉受損則正常焦慮與害怕的反應出現障礙(Kliver et al., 1939)，所以推論海洛因使用者可能的顳葉受損，與其高犯罪率、高復發率、高危險行為的現象也許有關聯，也許未來需要更多的不同研究做進一步的探討

- 本部份的研究限制：主要在於研究樣本數少，原因主要為海洛因使用者受研究評估的意願不高、研究時間與經費受限等因素。而樣本數少也造成本統計檢定上容易增加 type II 偏差。

## 六、計畫成果自評

本研究以雙中心的樣本提供較具代表性的結果，其結果顯示多中心研究有其必要性，此外本研究團隊擁有自己完成信校度和國際接軌（WHO 官定版本）的重要評估工具（SDS-C），其結果可以和國外做一比較，此外本可提供精神疾患之診斷研究選用結構式問卷（MINI），可提供精神疾患之診斷，而詳盡的評估變項可提供豐富的臨床資料。其缺點為受經費所限，只呈現橫斷型資料，而非世代研究資料，使得變項間的關係只有相關性而無法推論為因果關係，因此繼續追蹤的研究，探討 MMT 治療療效因子將是將來努力的目標。

## 參考文獻

1. Amato L, Davoli M, C AP, Ferri M, Faggiano F, R PM (2005), An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. *J Subst Abuse Treat* 28: 321-9
2. Ansseau M, Fischler B, Dierick M, Albert A, Leyman S, Mignon A (2007), Socioeconomic correlates of generalized anxiety disorder and major depression in primary care: The GADIS II study (Generalized Anxiety and Depression Impact Survey II). *Depress Anxiety*
3. Avants SK, Margolin A, McKee S (2000), A path analysis of cognitive, affective, and behavioral predictors of treatment response in a methadone maintenance program. *J Subst Abuse* 11: 215-30
4. Barnett PG, Hui SS (2000), The cost-effectiveness of methadone maintenance. *Mt Sinai J Med* 67: 365-74
5. Barrio G, De La Fuente L, Toro C, Brugal TM, Soriano V, Gonzalez F, Bravo MJ, Vallejo F, Silva TC (2007), Prevalence of HIV infection among young adult injecting and non-injecting heroin users in Spain in the era of harm reduction programmes: gender differences and other related factors. *Epidemiol Infect* 135: 592-603
6. Campbell KM, Deck D, Krupski A (2007), Impact of substance abuse treatment on arrests among opiate users in Washington State. *Am J Addict* 16: 510-20
7. Chau TT, Hsiao TM, Huang CT, Liu H (1991), [A preliminary study of family Apgar index in the Chinese]. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi* 7: 27-31.
8. Chiang SC, Chan HY, Chang YY, Sun HJ, Chen WJ, Chen CK (2007), Psychiatric comorbidity and gender difference among treatment-seeking heroin abusers in Taiwan. *Psychiatry Clin Neurosci* 61: 105-11
9. Chu FY, Chiang SC, Su FH, Chang YY, Cheng SH (2009), Prevalence of human immunodeficiency virus and its association with hepatitis B, C, and D virus infections among incarcerated male substance abusers in Taiwan. *J Med Virol* 81: 973-8
10. Darke S, Ross J, Teesson M, Ali R, Cooke R, Ritter A, Lynskey M (2005), Factors associated with 12 months continuous heroin abstinence: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *J Subst Abuse Treat* 28: 255-63
11. Dole VP, Nyswander M (1965), A Medical Treatment for Diacetylmorphine (Heroin) Addiction. A Clinical Trial with Methadone Hydrochloride. *JAMA* 193: 646-50
12. Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P (2003), Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*: CD002208
13. Farre M, Mas A, Torrens M, Moreno V, Cami J (2002), Retention rate and illicit opioid use during methadone maintenance interventions: a meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 65: 283-90
14. Flynn PM, Joe GW, Broome KM, Simpson DD, Brown BS (2003), Recovery from opioid addiction in DATOS. *J Subst Abuse Treat* 25: 177-86
15. Gibson DR, Flynn NM, McCarthy JJ (1999), Effectiveness of methadone treatment in reducing HIV risk behavior and HIV seroconversion among injecting drug users. *Aids* 13: 1807-18
16. Good M, Milkstein G GB, Shaffer T, Arons T (1979), The Family APGAR indices: a study of construct validity. *J Family Pract* ; 8: 577-82
17. Gossop M, Marsden J, Stewart D, Rolfe A (1999), Treatment retention and 1 year outcomes for residential programmes in England. *Drug Alcohol Depend* 57: 89-98
18. Gossop M, Marsden J, Stewart D, Treacy S (2002a), Change and stability of change after treatment of drug misuse: 2-year outcomes from the National Treatment

- Outcome Research Study (UK). *Addict Behav* 27: 155-66
19. Gossop M, Marsden J, Stewart D, Treacy S (2002b), Reduced injection risk and sexual risk behaviours after drug misuse treatment: results from the National Treatment Outcome Research Study. *AIDS Care* 14: 77-93
  20. Hser YI, Grella CE, Hsieh SC, Anglin MD, Brown BS (1999), Prior treatment experience related to process and outcomes in DATOS. *Drug Alcohol Depend* 57: 137-50
  21. Hulse GK, English DR, Milne E, Holman CD (1999), The quantification of mortality resulting from the regular use of illicit opiates. *Addiction* 94: 221-9
  22. Joe GW, Simpson DD, Broome KM (1999), Retention and patient engagement models for different treatment modalities in DATOS. *Drug Alcohol Depend* 57: 113-25
  23. Kluver H, Bucy PC (1939), Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Archives of Neurology and Psychiatry* 42:979-1000.
  24. Kuo CJ, Tang HS, Tsay CJ, Lin SK, Hu WH, Chen CC (2003), Prevalence of psychiatric disorders among bereaved survivors of a disastrous earthquake in taiwan. *Psychiatr Serv* 54: 249-51
  25. Lee KC, Lim WW, Lee SS (2008), High prevalence of HCV in a cohort of injectors on methadone substitution treatment. *J Clin Virol* 41: 297-300
  26. Liao KF, Peng CY, Lai SW, Chang WL, Hsu NY (2006), Descriptive epidemiology of hepatitis C virus among male heroin abusers in Taiwan. *South Med J* 99: 348-51
  27. Longshore D, Hsieh S, Danila B, Anglin MD (1993), Methadone maintenance and needle/syringe sharing. *Int J Addict* 28: 983-96
  28. Maremmani I, Pani PP, Pacini M, Perugi G (2007), Substance use and quality of life over 12 months among buprenorphine maintenance-treated and methadone maintenance-treated heroin-addicted patients. *J Subst Abuse Treat* 33: 91-8
  29. Marsch LA (1998), The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing illicit opiate use, HIV risk behavior and criminality: a meta-analysis. *Addiction* 93: 515-32
  30. McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD (2000), Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *Jama* 284: 1689-95
  31. Metzger DS, Woody GE, McLellan AT, O'Brien CP, Druley P, Navaline H, DePhilippis D, Stolley P, Abrutyn E (1993), Human immunodeficiency virus seroconversion among intravenous drug users in- and out-of-treatment: an 18-month prospective follow-up. *J Acquir Immune Defic Syndr* 6: 1049-56
  32. Morral AR, Belding MA, Iguchi MY (1999), Identifying methadone maintenance clients at risk for poor treatment response: pretreatment and early progress indicators. *Drug Alcohol Depend* 55: 25-33
  33. NIH Consensus Statement (1997), Effective Medical Treatment of Opiate Addiction. Vol 15, pp 6
  34. Olfson M, Lewis-Fernandez R, Weissman MM, Feder A, Gameroff MJ, Pilowsky D, Fuentes M (2002), Psychotic symptoms in an urban general medicine practice. *Am J Psychiatry* 159: 1412-9
  35. Otsubo T, Tanaka K, Koda R, Shinoda J, Sano N, Tanaka S, Aoyama H, Mimura M, Kamijima K (2005), Reliability and validity of Japanese version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview. *Psychiatry Clin Neurosci* 59: 517-26
  36. Peles E, Schreiber S, Adelson M (2006), Factors predicting retention in treatment: 10-year experience of a methadone maintenance treatment (MMT) clinic in Israel. *Drug Alcohol Depend* 82: 211-7

37. Ross J, Teesson M, Darke S, Lynskey M, Ali R, Ritter A, Cooke R (2005), The characteristics of heroin users entering treatment: findings from the Australian treatment outcome study (ATOS). *Drug Alcohol Rev* 24: 411-8
38. Sanchez-Carbonell J, Cami J, Brigos B (1988), Follow-up of heroin addicts in Spain (EMETYST project): results 1 year after treatment admission. *Br J Addict* 83: 1439-48
39. Schipper H, Clinch JJ, Olweny CL (1996), Quality of life studies: definitions and conceptual issues. In: *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*, B S, ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, pp 11-24
40. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC (1998), The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59 Suppl 20: 22-33;quiz 34-57
41. Simpson DD, Joe GW, Rowan-Szal GA (1997), Drug abuse treatment retention and process effects on follow-up outcomes. *Drug Alcohol Depend* 47: 227-35
42. Smilkstein G, Ashworth C, Montano D (1982), Validity and reliability of the family APGAR as a test of family function. *J Fam Pract* 15: 303-11.
43. Sorensen JL, Copeland AL (2000), Drug abuse treatment as an HIV prevention strategy: a review. *Drug Alcohol Depend* 59: 17-31
44. Teesson M, Ross J, Darke S, Lynskey M, Ali R, Ritter A, Cooke R (2006), One year outcomes for heroin dependence: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Drug Alcohol Depend* 83: 174-80
45. Torrens M, Domingo-Salvany A, Alonso J, Castillo C, San L (1999), Methadone and quality of life. *Lancet* 353: 1101
46. UNIDCP (2001), United Nations International Drug Control Programme, World drug report. New York: Oxford University Press
47. Vanagas G, Padaiga Z, Bagdonas E (2006), Cost-utility analysis of methadone maintenance treatment: a methodological approach. *Subst Use Misuse* 41: 87-101
48. Ward J, Hall W, Mattick RP (1999), Role of maintenance treatment in opioid dependence. *Lancet* 353: 221-6
49. Yao G, Chung CW, Yu CF, Wang JD (2002), Development and verification of validity and reliability of the WHOQOL-BREF Taiwan version. *J Formos Med Assoc* 101: 342-51