

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

利用腦內多巴胺轉運器之可利用性來預測抗憂鬱劑 bupropion 對於重度憂鬱症病人之療效 研究成果報告(精簡版)

計畫類別：個別型
計畫編號：NSC 95-2314-B-040-039-
執行期間：95年08月01日至96年07月31日
執行單位：中山醫學大學醫學系

計畫主持人：賴德仁
共同主持人：李俊德、邱志遠、謝明鴻
計畫參與人員：學士級-專任助理：鍾純茹
主持人：賴德仁
共同主持人：李永康、李俊德、謝明鴻

處理方式：本計畫可公開查詢

中華民國 96 年 10 月 28 日

[主題]：利用腦內多巴胺轉運器之可利用性來預測抗憂鬱劑對於重度憂鬱

症病人之療效 (Predicting therapeutic response of bupropion in major depressive patients by brain dopamine transporter availability)

[研究內容]：

一、前言：

重度憂鬱症(major depressive disorder，以下簡稱憂鬱症)是一個很常見的精神疾病，其終生盛行率約 15%，男性約 5-12%，女性為男性的兩倍且終生盛行率高達 10-25%。在基層醫療的就醫病人之憂鬱症發生率為 10%，住院的病人合併有憂鬱症約佔 15%。憂鬱症的病程會合併顯著的社會與角色功能的障礙，造成直接與間接之重大健康照護花費(Wells et al., 1997)。憂鬱症的失能嚴重性高於糖尿病、慢性肺疾病、高血壓與背痛(Panzarino et al., 1998)，憂鬱症已成為失能(disability)的主要原因之一。而且，在所有疾病的社會花費負擔排名中，缺血性心臟疾病排名第一，憂鬱症已為排名第二的疾病(Ballenger et al., 1999; Murray et al., 1997)。根據統計曾住院至少一次或以上的憂鬱症患者，有七分之一的患者最後死於自殺(Guze et al., 1970)。一般而言，憂鬱症已造成重大的大眾健康問題，其造成病人極大的痛苦、顯著的社會與角色功能的障礙、重大的健康花費、常見的失能原因、慢性病程、及家庭與社會的巨大衝擊。儘管已有眾多的治療模式，然而仍有 20-35%的病人會發展為慢性病程，而仍存在明顯的症狀與心理社會功能的障礙。若是不接受治療或沒有得到有效的治療，其相關的衝擊更大且有潛在的高自殺率。所以憂鬱症的治療，其實已是目前社會無法再漠視的主題了。

諸多實驗室的動物研究顯示，所有不同種類的抗憂鬱藥都會產生多巴胺轉運器(dopamine transporter; DAT)親和性的改變，這樣的觀察顯示多巴胺轉運器功能可能在憂鬱症的病理生理(pathophysiology)病因上扮演重要的角色。Bupropion (Wellbutrin)為一種有效的抗憂鬱藥，其藉由阻斷 DAT 而產生抗憂鬱的效果。DAT 主要為一種 presynaptic receptor，Bupropion 因為對於 DAT 有選擇性的親和性，而被認為是藉著阻斷 DAT 來治療憂鬱症。由於多篇文章顯示 bupropion 對於 DAT 的親和性相當低，所以 bupropion 阻斷 DAT 來治療憂鬱症機轉的效度(validity)也常被質疑。本研究乃藉著 ^{99m}Tc-TRODAT-1-binding competition study of SPECT 來測定憂鬱症患者腦內之 DAT 可利用性(availability)與 bupropion 療效的生物基礎，我們想了解腦內 DAT availability 是否可用來預測抗憂鬱劑對於憂鬱症病人的療效。

二、研究目的：

本研究的目的為探討憂鬱症病人使用抗憂鬱劑 bupropion 產生的療效與腦內 DAT availability 的關係。研究假設為憂鬱症病人使用抗憂鬱劑 bupropion 的療效與其腦內 DAT availability 有關聯。

三.文獻探討：

憂鬱症與多巴胺的關係：憂鬱症不是一個同質性(homogeneous)的疾病，事實上它包含複雜的現象與多種分類亞型，它可能由不同的病因所形成(Connor et al., 1997)，這

些病因並不是以單純的附加方式作用，而是以間接或直接的方式互相影響(Kendler et al., 1993)。就單胺假說(monoamine hypothesis)而言，其認為憂鬱症的原因是由於腦內一或多項單胺神經傳導系統(monoamine neurotransmitter system)的異常，目前曾被提出的三種單胺神經傳導物質包括血清素(serotonin; 5-hydroxytryptamine; 5-HT)、甲基正腎上腺素(norepinephrine)與多巴胺(dopamine)。在單胺假說的早期，血清素與甲基正腎上腺素兩者先被提出，而後又加上多巴胺。一般而言，單胺學說乃起源於在動物身上發現抗憂鬱劑的單胺機轉之反應。目前雖然憂鬱症的多巴胺功能研究少於血清素或甲基正腎上腺素方面的研究，事實上有很多理由可聯想到憂鬱狀態下的病理生理與多巴胺神經原(dopamine neuron)有關聯。從實驗室的動物研究與人類的研究證據說明多巴胺在憂鬱症的病理生理病因上(Willner et al., 1995; Kapur et al., 1992)與抗憂鬱藥的治療上扮演了重要的角色(D'Aquila et al., 2000; Willner et al., 1997)。憂鬱病人的大腦脊髓液(CSF)可測量到低濃度的多巴胺代謝物(Willner et al., 1995; Roy et al., 1985)，憂鬱的自殺身亡病人之死後腦內基底核(basal ganglion)可測到低濃度的多巴胺代謝物 dihydroxyphenylacetic acid (Bowden et al., 1997)，以上的發現更支持了憂鬱症的多巴胺異常原理。對於治療乏效的(treatment-resistant)憂鬱症病人直接測量病人內頸靜脈(internal jugular vein)的腦內單胺代謝物(monoamine metabolites) homovanillic acid，結果顯示出低濃度的 homovanillic acid 與疾病嚴重度呈現高度相關(Lambert et al., 2000)。對於憂鬱症的異常多巴胺功能之其他證據為：巴金森氏病(Parkinson's disease)與杭丁頓疾病(Huntington's disease)呈現高盛行率的憂鬱共病性(comorbid depression) (Cummings, et al., 1992; Rogers et al., 1998)，而以上這兩個疾病的情感症狀常在運動障礙產生之前就出現了，如此的現象暗示情緒可在腦內多巴胺功能的輕微改變下即受影響(McHugh et al., 1989)。另外，實驗室的動物研究顯示長期使用不同種類的抗憂鬱劑會增加 dopamine D2-receptor-like receptors (例如 D2, D3 或 D4)的活性(Willner et al., 1997)，這些抗憂鬱劑包括三環抗憂鬱劑(tricyclic antidepressants)、選擇性血清素回收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitors; SSRI)、單胺氧化酶抑制劑(monamine oxidase inhibitors)、甲基正腎上腺素與血清素回收抑制劑(norepinephrine and serotonin reuptake inhibitor, 例如 venlafaxine), trazodone 與電氣痙攣療法(electroconvulsive therapy) (Arnt et al., 1984; Maj et al., 1999; Maj et al., 1998; Plaznik et al., 1987)。以上的研究結果與憂鬱症生理病理中的多巴胺異常學說是一致的。

憂鬱症與腦部影像檢查：多種憂鬱症的腦影像檢查顯示基底核出現異常，而多巴胺在基底核為最重要的單胺(monoamine)(Acton et al., 1999)。腦部核磁共振影像檢查(brain magnetic resonance imaging; brain MRI)顯示許多憂鬱病人的基底核比健康人有較高的影像訊號強度(signal intensity)(Lenze et al., 1999)，由頭部電腦斷層(brain computed tomography; brain CT)與腦部核磁共振影像可偵測到憂鬱病人基底核體積較小(Krishnan et al., 1992; Parashos et al., 1998)。對於憂鬱症病人的影像研究，SPECT(single photon emission computed tomography, 單光子射出電腦斷層影像)顯示在基底核出現偏低的大腦局部血流(regional cerebral blood flow; rCBF)，而正子攝影(positron emission tomography; PET)發現基底核的葡萄糖代謝偏低，Soares 與 Mann 歸納認為憂鬱症病人最一致的影像發現為前額部皮質(prefrontal cortex)與基底核呈現偏低的大腦局部血流與偏低的葡萄糖代謝(Soares et al., 1997)。SPECT 在評估諸多神經精神疾病是一個很有價值的探索工具，其中也包括憂鬱症(Krausz et al., 1996)。SPECT 已廣泛用於憂鬱症的研究中，也產生某些一致的發現；然而，很多憂鬱症的 SPECT 研究也有衝突的結果，其原因可能是病理

生理學上與臨床診斷上的異質性(heterogeneity)、影像技巧的不一致、資料分析過程的不一致。而分子影像(molecular imaging)在未來將逐漸增加使用，其可量化神經接受器(neuroreceptor)、轉運器的結合(transporter binding)與神經傳導物質的活性(activity of neurotransmitters)，也能對於神經化學的複雜情況做進一步的探討(Smith et al., 2005)。

Buspiron 對於憂鬱症的治療機轉：Bupropion 的安全性與療效在多項臨床試驗(clinical trials)已證實，其於 1989 年經美國食品藥品局批准上市，主要是針對憂鬱症的治療。Bupropion 的作用機轉主要為抑制甲基正腎上腺素(norepinephrine)與多巴胺(dopamine)神經傳導的再吸收(Ascher et al., 1995; Stahl et al., 2004)，許多研究者將 bupropion 歸類為甲基正腎上腺素與多巴胺再吸收的抑制劑(norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor; NDRI)，其作用與其他種類的抗憂鬱劑顯然地不同，主要是其對於血清素(serotonin)神經傳導則無顯著的直接效果(Richelison et al., 1996)。Bupropion 的療效有部分被假定為三代謝物(hydroxybupropion, threohydrobupropion, erythrohydrobupropion)的抗憂鬱活性，在體外試驗(in vitro)使用能呈現人類多巴胺、甲基正腎上腺素與血清素轉運器的細胞，其結果顯示 bupropion 與其活性代謝物能抑制人類甲基正腎上腺素與多巴胺轉運器，而即使在最高的檢測藥濃度下，其對於血清素再吸收的抑制作用足可被忽略的(Thomson et al., 2005)。Bupropion 一直以來被當成是一種多巴胺類抗憂鬱劑(dopaminergic antidepressant)，原因在於其抑制多巴胺再吸收的活性比抑制甲基正腎上腺素與血清素再吸收的活性更具有選擇性(Cooper et al., 1994)。Bupropion 為有效的抗憂鬱劑，其療效相當於選擇性血清素再吸收抑制劑(Nieuwstraten et al., 2001)。目前對於抗憂鬱劑治療產生乏效性的有效預測因子的研究，已經成為諸多最近研究的重點(Fava, 2003; Caligiuri et al., 2003)，而療效廣大範圍的產生可能是由於被研究族群之神經接受器或轉運器(transporter)狀態的異質性(heterogeneity)。Bupropion 治療憂鬱症病人的療效因人而異，為了獲知 bupropion 療效的預測值，需要進一步來探討由多巴胺轉運器(dopamine transporter)的狀態所呈現的臨床狀況，這也是本研究所要探討的方向。

國內外有關本研究的相關內容：探討憂鬱當時多巴胺狀態(dopamine status)的諸多研究呈現不一致的結果。Meyer 的 ^{11}C -RTI-32 PET 研究發現憂鬱當時的多巴胺轉運器濃度(DAT density)降低(Meyer et al., 2001)，他們認為多巴胺的消耗(dopamine depletion)為原發的效應，是此效應引起多巴胺轉運器的往下調整(down-regulation)。Laasonen-Balk 的 ^{123}I - β -CIT SPECT 研究發現 15 位還沒用藥治療的憂鬱症病人之多巴胺轉運器結合潛力(DAT binding potential)偏高(Laasonen-Balk et al., 1999)，其認為多巴胺轉運器的往上調整(up-regulation)可能為主要的改變。Brunswick 的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1 SPECT 研究也針對 15 位還沒用藥治療的憂鬱症病人，發現多巴胺轉運器可利用性(DAT availability)偏高(Brunswick et al., 2003)，Brunswick 與 Laasonen-Balk 的研究結果是一致的。相對於以上的研究，Allard 對於憂鬱症自殺身亡病人的死後研究，發現其在尾狀核(caudate nucleus)的多巴胺吸收(dopamine uptake)部位的濃度並沒有改變(Allard et al., 1997)，Argyelan 針對 9 位憂鬱病人未用藥前的研究結果顯示也是同樣的發現(Argyelan et al., 2005)。Wistar Kyoto 老鼠(為憂鬱行為的動物模式)的研究顯示多巴胺轉運器濃度在紋狀體(striatum)並沒有顯著的變化，然而在海馬回(hippocampus)與下視丘(hypothalamus)則升高(Jiao et al., 2003)。綜觀以上不同的研究發現結果不一，而且有些研究的樣本研究數偏少(低檢定力)，往後仍有待進一步的嚴謹研究與大樣本的研究。關於腦內 monoamine dopamine transporter level 是否能預測藥物的療效，Kugaya 的研究發現 baseline serotonin transporter

availability 可用來預測抗憂鬱劑 SSRI 的療效(Kugaya et al., 2004)。對於以 bupropion 治療憂鬱症的研究,Argyelan 的研究發現病人治療前相對較少的多巴胺轉運器傾向於出現較好的 bupropion 療效,但是研究樣本才 9 名,Argyelan 認為其研究的統計檢力偏低且容易有統計上 Type II error 問題,仍需以更大的樣本研究來確定研究結果且須探討 baseline DAT status 對於 bupropion 療效是否有預測價值。以上的問題也是本研究萌生的一大原因,我們期望能以較大的研究樣本與嚴謹的研究過程來進一步明確探討病人 DAT availability 與 bupropion 療效的關聯,探討 baseline DAT status 對於 bupropion 療效是否有預測價值。關於 bupropion 治療前後增加的多巴胺轉運器的佔據率(dopamine transporter occupancy; DAT occupancy)的研究,Argyelan 的研究發現 9 位接受 bupropion 治療的憂鬱症病人的平均 DAT occupancy 為 20.84% (Argyelan et al., 2005),而 Meyer 的 ¹¹C-RTI-32 PET 研究針對 8 位憂鬱症病人的平均 DAT occupancy 為 14% (Meyer et al., 2001)。Argyelan 的研究發現 DAT occupancy 與 bupropion 的療效無統計上顯著的相關。Argyelan 與 Myeler 的結論都認為可能還有其他的機轉在影響 bupropion 的治療效果。綜合目前的研究認為 bupropion 的 dopamine 作用機轉不確定能否解釋抗憂鬱作用,而國內仍無 bupropion 的 SPECT 研究分析。本研究期盼藉此對於國內憂鬱症的病因有更多的了解,進而提升憂鬱症的療效。

四、研究方法：

(一)、樣本選取：

研究個案從中山醫學大學附設醫院精神科門診的病人來連續選取,收案條件為：(1).符合 DSM-IV 重度憂鬱症的診斷標準；(2).年齡 18 到 65 歲；(3).同意與簽署研究同意書。排除條件為：(1).存在除了憂鬱症以外的 DSM-IV 第一軸診斷(axis I diagnosis)的精神疾病,例如包括：躁症史、精神分裂症史、三個月內曾有酒精或藥物的濫用史；(2).醫療問題的排除標準,包括女性於懷孕或哺乳中、不穩定的醫療情況(如：心絞痛、糖尿病、高血壓)、短暫性缺血史、顱內出血史、腦內腫瘤史、腦炎史、正常腦壓性水腫史、巴金森疾病、惡性腫瘤、肝病或腎臟病；(3).當病人目前正接受以下的治療也要排除掉,包括接受化學治療、phenothiazines、barbiturates、情緒穩定劑(mood stabilizers)或抗憂鬱劑；(4).病人需至少有 7 天未服用抗憂鬱劑,若是單胺氧化酶(MAOI)則至少需停藥 2 週,若是 fluoxetine 則至少停藥 3 週；(5).排除體內有任何手術後留下的金屬合成物(如：鋼釘、心臟節律器等)的情形。

(二)、測量工具與檢查：

- (1).基本資料 (Demographic data)：如年齡、性別、婚姻、職業、教育程度等資料。
- (2).17 項漢氏憂鬱量表(Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D 17 items)：此量表由 Hamilton M 於 1967 年所發展,用來評估臨床上憂鬱症症狀之嚴重度。適用於所有年紀的病人,是最廣為使用的量表。包括 21 題,合計 9 個分項,但本研究採用前 17 題。本量表目標為探討患者在不同時期憂鬱症狀之嚴重度。
- (3).MINI 國際神經精神會談(MINI International Neuropsychiatric Interview; MINI)：此量表之英文版由美國 University of South Florida 之 Dr. Sheehan 所作,在台灣已由臺大醫院精神科李宇宙醫師翻譯完成,且已在臨床及研究上使用。此量表是一種結構性之精神疾病診斷量表。本研究將使用此量表以了解病患是否合併其他第一軸的精神疾病,若有合併其他第一軸的精神疾病情形則不列

入為研究個案。

(4).腦部核磁共振影像(Brain Magnetic Resonance Imaging; Brain MRI): 就 Brain MRI 檢查的安全性而言，無輻射線問題；於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、心臟節律器等)的情形，而且並不施打對比劑，所以可確保 Brain MRI 檢查的安全。本研究使用 Brain MRI 檢查的目的有二，其一可評估病人腦變化與有否腦部疾患，若有明確的器質性腦症則不列為本研究個案，其二為用來定位腦部紋狀體(striatum，即基底核(basal ganglion))與其他腦組織，以配合 ^{99m}Tc -TRODAT-1 SPECT 對於多巴胺轉運器活性(DAT activity)、紋狀體枕部比(striatal occipital ratio; SOR)與多巴胺轉運器佔據比(DAT occupancy ratio)的判讀。

(5). ^{99m}Tc -TRODAT-1 SPECT (^{99m}Tc -TRODAT-1 single photon emission computed tomography; ^{99m}Tc -TRODAT-1 單光子電腦斷層掃描)：

(A). ^{99m}Tc -TRODAT-1 SPECT:

TRODAT-1(2-[[2-[[[3-(4-chlorophenyl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]methyl](2mercaptoethyl)amino]ethyl]amino]ethanethiolato(3-)]-oxo-[1R-(exo-exo)]])為tropane-based radiopharmaceutical，其選擇性的結合多巴胺轉運器(Kung et al.,1996; Mozley et al.,1998)。TRODAT-1有能力與 ^{99m}Tc 結合，這是一個相當安全、不貴且廣泛使用的radioisotope。 ^{99m}Tc -TRODAT-1對於DAT的選擇性結合已在老鼠的結合競爭性研究上得到了證實(Dresel et al., 1998)。另外，藥物治療若能明顯增加多巴胺濃度或能與DAT主動競爭性結合，則會減少紋狀體(striatum)上的TRODAT-1結合。 ^{99m}Tc -TRODAT-1是一個選擇性的多巴胺轉運器ligand，本研究主要為探討憂鬱症病人的基底核(basal ganglion，也稱為紋狀體)之多巴胺轉運器可利用性。

(B).影像擷取(Image acquisition): 本研究使用之Tc99m-TRODAT-1放射藥劑乃利用核能研究所製造的照影劑(INER TRODAT-1 Kit)。靜脈注射20毫居里Tc99m-TRODAT-1 四小時後，使用配備fan-beam準直儀之三頭加馬攝影儀 (MULTISPET3, SIEMENS) 作腦部攝影。造影參數如下：造影參數如下：使用128×128之影像矩陣，採用步進模式，掃描120°，收取40張投影資料，每張收取60秒。以反投影搭配截止頻率為0.3 cm⁻¹及order值為10的ramp-Butterworth濾波器進行個別的影像重組，所得像素寬度(大小)為2.9 mm，切面厚度為3.56 mm。

(C).影像分析(Image analysis):為了分析紋狀體Tc99m-TRODAT-1結合的情形，從呈現最強烈紋狀體多巴胺轉運器結合的4個橫切面的總和來計算特異性和非特異性結合的比值，特異性紋狀體結合等於紋狀體計數減掉枕葉的計數。特異性和非特異性紋狀體Tc99m-TRODAT-1結合的比值(SOR)等於特異性紋狀體攝取值除以枕葉攝取值。影像處理及體像素資料分析乃使用SPM2 routines (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK)。我們使用正常TRODAT樣板影像，經過空間的標準化變形轉換到Talairach space及平滑化的處理(Gaussian filter, 12 mm FWHM)，從這些影像中計算出平均影像當作TRODAT樣板影像。所有影像經過空間的標準化，轉換成Talairach之空間影像，然後再使用高斯核平滑法 (12 mm FWHM)

平滑化，以消除空間標準化後個體間解剖上的差異。選擇枕葉區域作為參考區域，枕葉興趣區的圈選方式是在TRODAT樣板影像上紋狀體最明顯攝取的3個橫切面，畫出適當解剖構造的輪廓。把像素值除以枕葉VOI的平均值就會產生半定量的影像。從特异性/非特异性活性的比值 [(紋狀體活性的平均值(mean striatal activity) 減枕葉活性的平均值(mean occipital activity)) / 枕葉活性的平均值] (striatum-occipital ratio; SOR; 紋狀體-枕葉比值) 來估計結合力(binding potential)，它和特异性結合部分的多巴胺轉運體密度(DAT density)有相關性。為了測量在接受bupropion治療下的DAT availability的改變，我們將比較病人的baseline SPECT與bupropion SPECT，這樣的改變會以多巴胺轉運器佔據比(DAT occupancy ratio)來表示，多巴胺轉運器佔據比的算法為(DAT SOR scan 1 - DAT SOR scan 2)/DAT SOR scan 1。

(三)、收案程序：

本研究個案之選取是治療者在精神科門診以連續取樣的方式，選取符合上述樣本的重度憂鬱症病人。向研究個案與其家屬清楚的說明本研究的內容，並且取得研究對象的參與研究的同意書(informed consent)。在病人接受抗憂鬱劑治療前，給予的藥物為除了抗憂鬱藥外的一些症狀處理藥物，完成 MINI 評估與治療前 HAM-D 評估，研究助理則協助蒐集病人的基本資料，安排病人完成腦部核磁共振影像檢與 ^{99m}Tc -TRODAT-1 SPECT。待以上的檢查與評估皆完成，一週之內由治療者於門診開始給予病人抗憂鬱劑 bupropion SR (Wellbutrin SR) 之治療，第一週之劑量 150mg，在個案病情可接受之下於第二週增加劑量至 300mg，原則上早餐與晚餐後各 150mg，個案如果無法忍受則降低劑量或改以其他抗憂鬱劑治療，邇後則由照顧個案之研究者依其病情而調整之。病人在服藥治療後的第一週、第二週及第四週時須再回診，由治療者評估藥物的療效與副作用、每次施測 HAM-D。於藥物治療滿四週時，再安排做第二次 ^{99m}Tc -TRODAT-1 SPECT。研究個案完成了既定的研究檢查與評估後，在詳細檢查每份研究結果，確定無誤後再輸入電腦登錄。本研究已獲得中山醫學大學附設醫院之“人體試驗委員會”同意執行此計劃。

(四)、統計方法：

定義治療反應(response)為治療後 HAM-D 得分比用藥前 HAM-D 得分減少一半以上。使用 U-test (Mann-Whitney test 及 Wilcoxon signed ranks test) 檢定群組的差異。以 Pearson correlation analysis 評估多巴胺狀態(dopamine status)與臨床反應(指 HAM-D 分數的變化)的關聯性。Alpha 值定為 0.05，即 P value <0.05 者即有顯著差異。

五、結果與討論：

(一)、結果：

研究樣本的基本資料：本研究以連續取樣的方式，在中山醫學大學附設醫院精神科門診尋找符合研究條件之憂鬱症個案，納入本研究的個案共計 11 名，有 1 名個案因未能持續

服藥治療而於中途退出本研究，所以最後有 10 名個案的完整資料納入統計分析。這 10 名憂鬱症研究個案，其平均年齡為 40.30 ± 9.76 歲，男性 4 名(40%)、女性 6 名(60%)。Bupropion 的平均使用劑量 240 ± 77.46 mg。

憂鬱症個案治療前的分析：治療前的多巴胺轉運器紋狀體-枕葉比值(baseline DAT SOR；紋狀體活性的平均值(mean striatal activity)減枕葉活性的平均值(mean occipital activity)/枕葉活性的平均值)與治療前的 HAM-D 分數(baseline HAM-D scores)無顯著關聯($p=0.42$)。

憂鬱症個案治療四週後的分析：這 10 位接受 bupropion 治療的憂鬱症個案，其 baseline DAT SOR 值(1.31 ± 0.28)平均高於治療後第四週 DAT SOR 值(1.21 ± 0.28)，但未達統計上的顯著差異($p=0.33$)。這 10 位經過 bupropion 治療後的平均 DAT occupancy 為 $5.80 \pm 18.61\%$ ，7 位出現正值，另外 3 位則出現負值(-14%，-13.6%，-19.9%)，出現負值的前兩位為 responder 組，後一位為 non-responder 組，可見到 DAT SOR 在有反應的治療個案上並沒有一致性的全部下降。另外，治療療效(therapeutic effectiveness; HAM-D score change(%))與 DAT occupancy 沒有達到統計上的顯著關聯($p=0.94$)。治療療效與 baseline DAT SOR 也沒有達到統計上的顯著關聯($p=0.51$)。

憂鬱症個案 responder 組與 non-responder 組的分析：研究個案經過 bupropion 四週治療後，有 7 名個案(70%)的臨床治療效果呈現有反應(response)，有 3 名個案(30%)則未達到有反應的臨床效果。Responder 組與 non-responder 組的 baseline HAM-D 並無顯著差異($p=0.21$)。Responder 組與 non-responder 組的 baseline DAT SOR 也並無顯著差異($p=0.66$)。

(二)、討論：

完成本研究的憂鬱症個案有女性 6 名(60%)，多於男性之 4 名(40%)。所有個案在接受為期四週的抗憂鬱劑 bupropion 治療後，7 名個案(70%)呈現有反應(response)的臨床治療效果，3 名個案(30%)則未達到有反應(non-response)的臨床治療效果。本研究憂鬱症個案的性別分佈與療效與一般憂鬱症的研究結果接近。

本研究憂鬱症個案的治療療效(therapeutic effectiveness; HAM-D score change(%))與其 baseline DAT SOR 沒有達到統計上的顯著關聯，此結果與 Argyelan 的研究結果(Argyelan et al., 2005)不同，Argyelan 的研究認為較低的 baseline DAT SOR 對於 bupropion 的治療反應較好，然而 Argyelan 的研究個案才 9 名，Argyelan 認為需要更多的研究個案才能更加確定。本研究的個案才 10 名，往後也需要搜集更多的個案，加上一致的治療過程，才能做更有信效度的推論。

本研究的 10 位憂鬱症個案經過 bupropion 治療後的平均 DAT occupancy 為 $5.80 \pm 18.61\%$ ，此數值低於其他研究的 DAT occupancy 值。Argyelan(Argyelan et al., 2005) 的 ^{99m}Tc -TRODAT-1 SPECT 研究，其憂鬱症研究個案皆使用每天 bupropion 300mg(早晚各 150mg)且於第四週接受檢查，DOA occupancy 為 $20.84 \pm 27.70\%$ 高於本研究值，不同的是該研究使用的 bupropion 藥物平均劑量高於本研究的平均劑量(240 ± 77.46 mg)；Meyer(Meyer et al., 2002)的 PET 研究，其 DAT occupancy 為 14%。解釋本研究 DAT occupancy 低於 Argelan 研究與 Meyer 研究的因素，可能本研究個案使用的 bupropion 劑量較低，甚至本研究個案可能出現不規則的服藥行為，對於修正此可能變異因素的方法，建議未來需加上 bupropion 藥物濃度的監測，也要密切追蹤個案的服藥行為。之後，甚至可以直接比較 DAT occupancy 與 bupropion 藥物濃度的關連性，也可以進一步檢定 DAT occupancy、bupropion 藥物濃度

與臨床療效的互相關聯性。

本研究憂鬱症個案經過 bupropion 治療後的 DAT occupancy 為 $5.80 \pm 18.61\%$ ，範圍很寬(從-19%到 32.5%)，標準差 18.61，則變異係數(coefficient of variance, 標準差/平均值)為 3.21，顯示資料值的分散程度高，解釋此現象可能為：不只有 SPECT 檢查之不可避免的不確定性(inevitable uncertainty)，也存在有憂鬱症個案的個別差異(individual difference)。

本研究的憂鬱症個案之治療療效與 DAT occupancy 沒有達到顯著的關聯，此結果與 Argyelan(Argyelan et al., 2005)的發現相符。Argyelan 認為這樣的發現，需要再探討 bupropion 的治療療效還與何種作用機轉相關。Meyer(Meyer et al., 2002)的研究談到當 bupropion 治療後 DAT occupancy 仍然低於 22%，則需要想到以下兩個問題：是否 DAT occupancy 低於 22% 就能達到臨床療效，或者可能還有其他的作用機轉可解釋 bupropion 的療效。若綜合本研究結果(DAT occupancy $5.80 \pm 18.61\%$)與 Argyelane 研究(DAT occupancy $20.84 \pm 27.7\%$)、Meyer 研究(DAT occupancy 14%)的共同發現，憂鬱症個案接受 bupropion 治療的 DAT occupancy 低於 22% 就可呈現臨床療效，由研究檢定結果來看，DAT occupancy 高低不能預測抗憂鬱劑 bupropion 對於憂鬱症病人之療效。另外，未來需要設計不同的研究方式，來探討是否有其他的作用機轉可以來解釋 bupropion 的療效。

本研究的限制：雖然在主持人、共同主持人及研究助理之積極研究與照護下，收納了 10 名憂鬱症個案完成了所有的研究檢查，本研究研究樣本數仍不多，其原因可能為憂鬱症患者願意主動接受研究評估的意願不高、罹患閾值下(subthreshold)憂鬱症患者頗多但不符合本研究收案條件、憂鬱症患者及其家屬排斥需注射放射性物質的 SPECT 檢查等研究限制。而樣本數少也造成本統計檢定上容易增加 type II 偏差。另外，本研究沒有監測 bupropion 藥物濃度，而無法確定病患的真實服藥順從性，也無法比較藥物濃度與 DAT occupancy、臨床療效的關聯。

本研究的綜合結論：在本研究經過 bupropion 治療四週後的平均 DAT occupancy 為 $5.80 \pm 18.61\%$ 。治療療效與 baseline DAT SOR 沒有達到顯著的關聯，憂鬱症個案的治療療效與 DAT occupancy 也沒有達到顯著的關聯。本研究的最終結論為：腦內多巴胺轉運器之可利用性(DAT availability, initial DAT SOR and DTA occupancy)無法預測抗憂鬱劑 bupropion 對於憂鬱症病人之療效，而需要考慮是否有其他的作用機轉與 bupropion 療效相關。而憂鬱症個案在抗憂鬱劑治療後低 DAT occupancy 時，就可呈現臨床療效。

六、計畫成果自評：

目前研究的內容與原計畫符合。本研究的預期目標是探討：能否利用腦內多巴胺轉運器之可利用性(DAT availability, initial DAT SOR and DTA occupancy)來預測抗憂鬱劑 bupropion 對於憂鬱症的療效。本研究的主要結論：憂鬱症個案經過 bupropion 治療四週後的平均 DAT occupancy 為 $5.80 \pm 18.61\%$ 。DAT availability 無法預測 bupropion 對於憂鬱症病人之療效，所以未來需要再探討何作用機轉與 bupropion 療效相關，藉以更了解憂鬱症的病因機轉。本研究的發現，甚具臨床參考價值，若能再適度增加樣本數則將更具有說服力。以上的發現能讓臨床專業人員對於憂鬱症的本質有更多的了解，也對於憂鬱症的治療及本質提供重要的參考資料。未來計劃在國內外學術期刊發表研究結果，以期能提供國內外醫學專家對憂鬱症有更深入的认识及了解。

七、重要參考文獻：

- ▶ Acton PD, Mozley PD. Single photon emission tomography imaging in Parkinsonian disorders: a review. *Behav Neurol* 1999; 12:11–27.
- ▶ Allard P, Norlen M. Unchanged density of caudate nucleus dopamine uptake sites in depressed suicide victims. *J Neural Transm* 1997; 104:1353-1360.
- ▶ Argyelan M, Szabo Z, Kanyo B, Tanacs A, Kovacs Z, Janka Z, Pavics L. Dopamine transporter availability in medication free and in bupropion treated depression: A ^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT study. *J Affect Disord* 2005; 89:115-123.
- ▶ Arnt J, Hyttel J, Overo KF. Prolonged treatment with the specific 5-HT-uptake inhibitor citalopram: effect on dopaminergic and serotonergic functions. *Pol J Pharmacol Pharm* 1984; 36:221–230.
- ▶ Ascher JA, Cole JO, Colin J-N. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:395–401.
- ▶ Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Goldberg D, Magruder KM, Schulberg HC, Tylee A, Wittchen HU. Consensus statement on the primary care management of depression from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(suppl 7):54–61.
- ▶ Bowden C, Cheetham SC, Lowther S, Katona CLE, Crompton MR, Horton RW. Reduced dopamine turnover in the basal ganglia of depressed suicides. *Brain Res* 1997; 769:135–140.
- ▶ Brunswick DJ, Amsterdam JD, Mozley PD, Newberg A. Greater availability of brain dopamine transporters in major depression shown by ^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT imaging. *Am J Psychiatry* 2003; 106:1836-1841.
- ▶ Caligiuri MP, Gentili V, Ebersson S, Kelsoe J, Rapaport M, Gillin JC. A quantitative neuromotor predictor of antidepressant non-response in patients with major depression. *J Affect Disord* 2003; 77:135– 141.
- ▶ Connor TJ, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci* 1997; 62(7): 582-606.
- ▶ Cooper BR, Wang CM, Cox RF, Norton R, Shea V, Ferris RM. Evidence that the acute behavioral and electrophysiological effects of bupropion (Wellbutrin) are mediated by a noradrenergic mechanism. *Neuropsychopharmacology* 1994; 11(2):133-141.
- ▶ Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992; 149:443–454.
- ▶ D'Aquila PS, Collu M, Cessa GL, Serra G. The role of dopamine in the mechanism of action of antidepressant drugs. *Eur J Pharmacol* 2000; 405:365–373.
- ▶ Dresel SHJ, Kung MP, Plossl K, Meegalia SK, Kung HF. Pharmacological effects of dopaminergic drugs on in vivo binding of ^{99m}Tc-TRODAT-1-1 to the central dopamine transporters in rats. *Eur J Nucl Med* 1998;25:31-38.
- ▶ Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 649– 659.
- ▶ Guze SB, Robins E. Suicide and primary affective disorders. *Br J Psychiatry* 1970; 117:437-438.
- ▶ Jiao X, Pare WP, Tejani-Butt S. Strain differences in the distribution of dopamine transporter

- sites in rat brain. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27:913-919.
- ▶Kapur S, Mann JJ. Role of the dopaminergic system in depression. *Biol Psychiatry* 1992; 32:1–17.
 - ▶Kendler KS. The lifetime history of major depression in women. Reliability of diagnosis and heritability 1993; 50(11):863-870.
 - ▶Krausz Y, Bonne O, Marciano R, Yaffe S, Lerer B, Chisin R. Brain SPECT imaging of neuropsychiatric disorders. *Eur J Radiol* 1996; 21:183-187.
 - ▶Krishnan KR, McDonald WM, Escalona PR, Doraiswamy PM, Na C, Husain MM, Figiel GS, Boyko OB, Ellinwood EH, Nemeroff CB. Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression: preliminary observations. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:553–557.
 - ▶Kugaya A, Sanacora G, Staley JK, Malison RT, Bozkurt A, Khan S, Anand A, van Dyck CH, Baldwin RM, Seibyl JP, Chermay D, Innis RB. Brain serotonin transporter availability predicts treatment response to selective serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry* 2004; 56:497-502.
 - ▶Kung HF, Kim HJ, Kung MP, Meegalia SK, Plossl K, Lee HK. Imaging of dopamine transporters in humans with technetium-99m TRODAT-1-1. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1527-1530.
 - ▶Laasonen-BalkT, Kuikka J, Viinamaki H, Husso-Saaatamoinen M, Lehtonen J, Tiihonen J. Striatal dopamine transporter density in major depression. *Psychopharmacology* 1999; 144:282-285.
 - ▶Lambert G, Johansson M, Agren H, Friberg P. Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:787–793.
 - ▶Lenze E, Cross D, McKeel D, Neuman RJ, Sheline YI. White matter hyperintensities and gray matter lesions in physically healthy depressed subjects. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1602-1607.
 - ▶Maj J, Dziedzicka-Wasylewska M, Rogoz R, Rogoz Z. Effect of antidepressant drugs administered repeatedly on the dopamine D-3 receptors in the rat brain. *Eur J Pharmacol* 1998; 351:31–37.
 - ▶Maj J, Rogoz Z. Pharmacological effects of venlafaxine, a new antidepressant, given repeatedly, on the alpha(1)-adrenergic, dopamine and serotonin systems. *J Neural Transm* 1999; 106:197–211.
 - ▶McHugh PR. The neuropsychiatry of basal ganglia disorders: a triadic syndrome and its explanation. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1989; 2:239–247.
 - ▶Meyer JH, Kruger S, Wilson AA, Christensen BK, Goulding VS, Schaffer A. Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression. *NeuroReport* 2001; 12:4121-4125.
 - ▶Meyer JH, Goulding VS, Wilson AA, Hussey D, Christensen BK, Houle S. Bupropion occupancy of the dopamine transporter is low during clinical treatment. *Psychopharmacology* 2002; 163(1):102-105.
 - ▶Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1498–1504.
 - ▶Nieuwstraten CE, Dolovich LR. Bupropion versus selective serotonin-reuptake inhibitors for treatment of depression. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1608– 1613. ▶Panzarino PJ. The costs of depression: direct and indirect; treatment versus nontreatment. *J Clin Psychiatry* 1998;

59(suppl 20):11–14.

- ▶Parashos IA, Tupler LA, Blitchington T, Krishnan KR. Magnetic resonance morphometry in patients with major depression. *Psychiatry Res Neuroimaging* 1998; 84:7–15.
- ▶Plaznik A, Kostowski W. The effects of antidepressants and electroconvulsive shocks on the functioning of the mesolimbic dopaminergic system: a behavioral study. *Eur J Pharmacol* 1987; 135:389–396.
- ▶Richelson E. Synaptic effects of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(3 suppl 2):1S–9S.
- ▶Rogers MA, Bradshaw JL, Pantelis C, Phillips JG. Frontostriatal deficits in unipolar major depression. *Brain Res Bull* 1998; 47: 297–310.
- ▶Roy A, Pickar D, Linnoila M, Doran AR, Ninan P, Paul SM. Cerebrospinal fluid monoamine and monoamine metabolite concentrations in melancholia. *Psychiatry Res* 1985; 15:281–292.
- ▶Smith DJ, Cavanagh JTO. The use of single photon emission computed tomography in depressive disorders. *Nuclear Medicine Communications* 2005; 26:197-203.
- ▶Stahl SM. *Essential Psychopharmacology, First Edition*. New York, NY: Cambridge University Press; 1996.
- ▶Soares JC, Mann JJ. The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr Res* 1997; 31:393–432.
- ▶Stahl SM, Pradko JF, Haight BR. A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6:159–166.
- ▶Wells KB. Caring for depression in primary care: defining and illustrating the policy context. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(suppl 1):24–27.
- ▶Willner P. Dopaminergic mechanisms in depression and mania, in *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Edited by Bloom FE, Kupfer DJ. New York, Raven Press, 1995, pp 921–931.
- ▶Willner P. The mesolimbic dopamine system as a target for rapid antidepressant action. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12(suppl 3):S7–S14.