

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

憂鬱症對抗憂鬱劑之療效及預後相關因素之探討

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC94-2314-B-040-039-

執行期間：94年08月01日至95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

計畫參與人員：李俊德

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 95 年 10 月 31 日

中文摘要

[關鍵詞]：憂鬱症、抗憂鬱劑、細胞激素、核磁共振、擴散張量影像

目的：憂鬱症已成為精神醫學與公共衛生領域的重要課題。憂鬱症目前仍缺乏科學化基礎來診斷憂鬱症，故仍需努力研究憂鬱症在生物學上的臨床證據。本研究的目的為探討憂鬱症患者接受抗憂鬱劑治療的療效與療效相關的因子、比較憂鬱症個案組與健康對照組在腦部核磁共振(brain MRI)、腦部擴散張量影像(brain diffusion tensor imaging, brain DTI)與細胞激素(cytokines)的變化。

方法：本研究的憂鬱症個案組來自於中山醫學大學附設醫院精神科門診病人，診斷符合 DSM-IV 重鬱症(major depressive disorder)且年紀介於 18 歲到 65 歲之患者，給予抗憂鬱劑(Sertraline)持續治療 12 週。此外，本研究的健康對照組來自於志願者，其年紀介於 18 歲到 65 歲且確定無憂鬱症者。憂鬱症個案組治療前與健康對照組皆施測 MINI International Neuropsychiatric Interview(MINI-PLUS)、Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)、腦部核磁共振影像檢查、腦部擴散張量影像檢查與細胞激素檢測，憂鬱症個案組在用藥治療滿十二週時再接受 Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)與細胞激素檢測。

結果：一年的研究期間，共有 22 名憂鬱症個案與 12 名健康對照組納入本研究接受評估，但有 7 名憂鬱症個案中途退出本研究，有 4 名尚未完成治療滿十二週的資料收集。故以 11 名憂鬱症個案(平均年齡 39.91 歲)與 12 名健康對照組(平均年齡 36.58 歲)納入本研究的分析。憂鬱症病患接受抗憂鬱劑治療 12 週後 72.7%達到緩解。比較憂鬱症個案組的治療緩解組的年紀(43.25 歲)與未緩解組(31 歲)達統計上顯著的差異($p=0.024$)。在腦部擴散張量影像檢查的顳葉白質(temporal white matter)的各向異性分數(fractional anisotropy, FA)，憂鬱症個案組($FA=0.575$)與健康對照組($FA=0.635$)呈現統計上顯著的差異($p=0.002$)。

結論：憂鬱症病患接受抗憂鬱藥治療十二週後的療效佳，有七成達到療效，而且年紀高的療效高於年紀輕者。憂鬱症個案的顳葉白質的神經纖維徑路的完整性可能喪失。期望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、對於憂鬱症的治療提供重要的參考資料。本研究之樣本數仍不多，我們會繼續收集更多個案，希望能更明瞭憂鬱症患者腦部病變之情形。

英文摘要

[Key words]: depression, antidepressant, cytokines, magnetic resonance imaging, diffusion tensor imaging

Purpose: Major depressive disorder has become a focus of psychiatry and public health. The diagnosis of major depressive disorder lacks a solid scientific foundation. Therefore, we need to explore the clinical evidence by biomedical technology in order to diagnose and assess depressive disorder with higher reliability. The objectives of this study are, firstly, to investigate the efficacy of antidepressant and the associated factors of efficacy in major depressive disorder. Secondly, to investigate the differences between depressive group and healthy control group in terms of brain magnetic resonance imaging (MRI), brain diffusion tensor imaging (DTI) and cytokines.

Methods: The depressive group were enrolled continuously from psychiatric clinics in Chung Shan Medical University Hospital. The ages of these depressive subjects are from 18 to 65 years, who meet the DSM-IV diagnostic criteria of major depressive episode. The depressive group received antidepressant, Sertraline, for 12 weeks. Besides, the healthy control group were enrolled from volunteers with ages from 18 to 65 years, who did not have history of major depression. The healthy control and the depressive group in the day before treatment all received the same measurements including MINI International Neuropsychiatric Interview (MINI-PLUS), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), brain MRI, brain DTI, and cytokines. The depressive group in the 12 weeks after taking antidepressant received second test for HDRS and cytokines.

Results: In the one year period, 22 patients with major depression and 12 healthy controls were screened for study. Seven patients dropped out of the study. Four patients have not yet completed all survey until now. Finally, we collected 11 patients with major depression (mean age was 39.91 years) and 12 healthy controls (mean age was 36.58 years) for analysis. The result of our study showed that 72.7% of patients with major depression achieved remission after taking antidepressant for 12 weeks. Bivariate analyses of the depressive group with remission group (n=8, mean age was 43.25 years) and non-remission group (n=3, mean age was 31 years) demonstrated that remission group had higher age significantly ($p=0.024$). The comparison in brain DTI shows significant reduction ($p=0.002$) in white matter fractional anisotropy (FA) in the region of the temporal lobes of depressive patients (FA=0.575) with depression compared with healthy controls (FA=0.635).

Conclusions: The patients with major depression demonstrated good treatment response after taking antidepressant for 12 weeks. The depressed group showed that patients with increasing age got better efficacy of treatment. The result suggests the possible loss of integrity with temporal white matter fiber tracts in patients with major depression. We believe that the result of this study could let more medical professionals recognize and understand the nature of major depression, and therefore, could provide better quality of care toward patients with major depression. More cases are needed to explain the brain dysfunction in depressive patients.

一、前言

重度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高達 10-25%。在基層醫療的就醫病人的憂鬱症發生率為 10%，醫院住院的病人有憂鬱症的有 15% (American Psychiatric Association, 2000)。國內馬偕醫院劉珣瑛主任所做基層醫療就醫病人的憂鬱症發生率為 6.8% (Liu SI et al., 2002)，與國外研究相去不遠。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 (Public Health Service Agency for Health Care Policy and Research, 1993; Wells KB, 1997)。憂鬱症已成為失能的主要原因之一，憂鬱症的失能嚴重高於糖尿病、慢性肺疾病、高血壓與背痛 (Panzarino PJ, 1998)。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 JC et al., 1999; Murray CJ 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 SB et al., 1970)。一般而言，憂鬱症的病程呈現慢性、容易復發，而且為社區中常見的失能原因 (Wells KB et al., 1989)。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(disability)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。憂鬱症的治療已是目前社會無法再漠視的主題了。憂鬱症不是一個同質(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 TJ et al. 1997)。儘管對於憂鬱症的了解逐漸增加，憂鬱症的診斷還是維持以臨床症狀為基礎所做的描述性診斷，目前仍舊缺乏一固定的科學化基礎(solid scientific foundation)來診斷憂鬱症 (Maj M et al., 2002)，故醫學界仍需努力研究來探索憂鬱症在生物學上的臨床診斷證據。

近年來，國內對於憂鬱症的研究多為橫斷面的研究(cross-section design)，對於憂鬱症流行病學、憂鬱症的心理社會因素評估、內外科疾病與憂鬱症的共患情形、建立憂鬱症評估量表的信效度、症狀評估與藥物的臨床測試等等已有很好的探討基礎，然而國內對於憂鬱症的腦部核磁共振影像檢查(Brain Magnetic Resonance Imaging, Brain MRI)、腦部擴散張量影像檢查(Brain Diffusion Tensor Imaging, Brain DTI)、細胞激素(cytokines)、共病性(comorbidity)與療效評估等的研究仍缺，而這幾方面國外已有一些報告。關於腦部擴散張量影像檢查研究部份，目前精神醫學文獻上僅有兩篇關於老年憂鬱症的研究，我們有責任與迫切性急起直追甚至超越。本研究主要探討國內一般成年人(18-65 歲)憂鬱症的腦部核磁共振影像檢查、腦部擴散張量影像檢查、細胞激素、共病性與療效評估，期望能提供醫療界、病患及其家屬對憂鬱症有更多的了解。

二、研究目的

本研究的目的是：(1)探討接受抗憂鬱劑治療的憂鬱症病患的療效及療效的相關因素；(2)比較成年憂鬱症病人組與健康對照組在腦部核磁共振影像檢查、腦部散佈性張量影像檢查與細胞激素的變化。研究假設為憂鬱症病人組可能出現：抗憂鬱劑的療效佳、腦部核磁共振影

像檢查有較多的腦病變數目、腦部擴散張量影像檢查顯示大腦白質有微細結構的異常變化、細胞激素明顯升高。

我們對於憂鬱症知識的進展，除了來自於對於憂鬱症診斷方式的確定，還需要有生物醫學技術(biomedical technology)的不斷進步 (Maj M et al. 2002)。鑑於目前憂鬱症的臨床診斷準則主要是依據 DSM-IV 或 ICD-10 等診斷準則，積極研究憂鬱症的生物性標誌 (biological marker) 對於提升現代精神醫學顯得非常重要，我們若能應用生物醫學技術，例如：抽血或影像來評估憂鬱症，那麼對於憂鬱症的提升診斷準確率、評估臨床的療效及病程的監測將有莫大的協助。本研究期望應用腦部核磁共振影像檢查、尤其是最新發展出之腦部擴散張量影像檢查與細胞激素檢查來增加對於憂鬱症的了解、提升憂鬱症的診斷準確率、評估憂鬱症的臨床療效及病程的監測，以增進對於憂鬱症的有效治療，進而減除憂鬱症對於病人及其家屬造成的負擔、降低疾病對於社會所造成的損失。另外，我們也將據此建立台灣憂鬱症病患的本土資料，且將與國外資料做比較，並可提供醫療界、病患及其家屬做進一步的參考。

三、文獻探討

關於國內近年來憂鬱症的研究，對於憂鬱症的流行病學、憂鬱症的心理社會因素評估、內外科疾病與憂鬱症的共患情形、建立憂鬱症評估量表的信效度、症狀評估與藥物的臨床測試等等已有很好的探討基礎，然而對於憂鬱症的腦部影像檢查、腦部擴散張量影像檢查、細胞激素檢查與共病性評估等的研究仍缺，而這幾方面國外已逐漸有一些報告。

有一些研究使用腦部核磁共振影像來測量憂鬱症病患腦部體積的改變，結果顯示在 hippocampus 與 amygdala 的體積減少，但是這些研究的結果並不一致，Campbell 也對於這些研究做 meta-analysis，發現憂鬱症病患的 hippocampal volume 相較於對照組為小 (Campbell S et al., 2004)。Frodol 研究指出在一年之後的追蹤比較顯示較小的 hippocampal volume 有較差的臨床預後 (Frodol T et al., 2004)。腦部核磁共振影像對於正常年紀與神經精神疾病的研究，傳統上主要為描述外觀、特別結構或組織的大小與形狀。另外，擴散張量影像檢查 (Brain diffusion tensor imaging, DTI) 為核磁共振影像的一種變化 (variation)，其在核磁共振掃描機的設備下加上執行 echo-planar imaging 就能獲得影像，其能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，所以腦部擴散張量影像檢查成為檢查大腦白質 (cerebral white matter) 與神經纖維徑路 (neural fiber tract) 的理想工具 (Taylor WD et al., 2004)。一般而言，大腦白質形成大腦結構上的主要部分，而腦部內徑路的瓦解 (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出現臨床症狀，而擴散張量影像檢查是檢查與量化白質微細結構 (white matter microstructure) 的有效工具 (Lim KO et al., 2002)。擴散張量影像檢查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、老年憂鬱症，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 KO et al., 2002)。憂鬱與其病程的影響會造成 frontostriatal dysfunction (Drevets WC., 2000; MacFall JR et al., 2000; Kumar A, 2001)。執行功能的損傷 (executive impairment) 就是 frontostriatal

dysfunction 的一種呈現，而執行功能損傷對於老年憂鬱症的抗憂鬱劑治療可預測為不好 (Kalayam B et al., 1999) 或不穩定的 (Alexopoulos GS et al., 2000) 療效。White matter hyperintensities 可經由腦部核磁共振影像顯示出白質區域呈現較大的信號強度，這樣的現象與執行功能的損傷及老年憂鬱症的慢性化有關聯 (Hickie I et al., 1995)。而年輕的憂鬱症病人，憂鬱的緩解與以下的變化有關聯，包括 dorsal cortical region 的代謝增加 (Drevets WC, 2000)、ventral limbic structure 與 paralimbic structure 的減少 (Mayberg HS, 2001)。Mayberg 等人的研究指出 rostral anterior cingulate 的低代謝與治療乏效的憂鬱 (treatment-resistant depression) 有關聯 (Mayberg HS, 2001)。研究證據顯示 dorsal cortical-ventral limbic regulation 的瓦解會使憂鬱永久存在 (Drevets WC., 2000; Mayberg HS, 2001)。Taylor 研究指出晚發性憂鬱症 (late-onset depression) 的右上額回出現白質微細結構的改變 (Taylor WD et al., 2002)。Alexopoulos 等人也針對接受抗憂鬱劑治療的老年憂鬱症病人做擴散張量影像檢查，評估其抗憂鬱劑療效與 white matter of frontostriatal tract 之微小結構之關聯性，結果顯示在 anterior cingulate 外側的白質微細結構異常與老年憂鬱症病人較低的症狀緩解情形有關連 (Alexopoulos GS et al., 2002)。然而，對於成年憂鬱症的散佈性張量影像檢查的研究報告目前仍無。

傳統上認為壓力與憂鬱症都會減弱免疫功能，因而增加罹患傳染性疾病或癌症。研究顯示憂鬱症與免疫能力 (immunocompetence) 的障礙有相關，而導致出現免疫調整的疾病 (immune-mediated diseases)，包括癌症、過敏、感染性疾病與自體免疫疾病 (autoimmune diseases) (Bauer ME et al., 1995)。近年來已有很多證據顯示憂鬱症會合併出現細胞免疫機能 (cell mediated immunity) 活化的徵兆，而且細胞激素分泌過多與憂鬱症的病因有密切關聯 (Connor TJ et al., 1997)。免疫細胞的活性受細胞激素所控制，許多免疫細胞被活化後又能分泌出各種不同的細胞激素來影響其他的免疫細胞，因此，細胞激素是免疫系統的訊息傳遞者。細胞激素有不同的種類與不同的功能，其包括干擾素 (interferon, IFN)、腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 與介白質素 (Interleukin, IL)。研究顯示當病人被注射介白質素-2 (IL-2) 與 IFN- α (interferon-alpha) 等細胞激素來治療 C 型肝炎或某些癌症，這些病人通常在治療的幾天後隨即出現失去喜樂感 (anhedonia)、無助感、情緒低落、疲倦與精神遲滯現象，當細胞激素的治療中斷後，以上的神經精神症狀就自然的消失

(Capuron L et al., 1999)。在動物實驗，可看到細胞激素導致動物產生類似憂鬱症的一些症狀，包括失去喜樂感、減少食物攝取、壓抑的社會行為、精神運動遲緩、睡眠與學習與記憶等的改變 (Dantzer R et al., 1999)，而細胞激素引起實驗動物在行為上的改變類似於人類的憂鬱症狀。細胞激素對於中樞神經系統有實質上的影響，包括負向情緒的產生與強化、身體產生低活力與疲倦、一系列的生病行為 (sickness behavior) (Capuron L et al., 1999; Miller AH, 1998)。Dunbar 等人發現急性發病期的憂鬱症病人的細胞免疫機能有顯著過高活化現象，明顯的高於健康對照組，此種現象經過治療後就恢復正常 (Dunbar PR et al., 1992)。憂鬱造成 proinflammatory cytokines 例如 IL-6 的產生 (Dentino AN et al., 1999)，而且憂鬱的症狀與 IL-6 升高的血漿濃度有關聯 (Lutgendorf SK et al., 1999)。Sluzewska 等人的研究顯示對於憂鬱症合併 IL-6 升高的病人，在抗憂鬱藥的成功治療後，IL-6 濃度即下降至與健康對照組相近的低濃度 (Sluzewska A et al., 1995)。研究顯示許多抗憂鬱藥有抗發炎的作用與減輕免疫挑戰下的行為效應 (Capuron L et al., 1999)。Rantzer 指出從眾多細

胞激素與憂鬱症的研究證據，強烈顯示細胞激素的改變與憂鬱症狀的關聯性並不是偶然發生的，然而其因果的關聯目前仍無法證實 (Capuron L et al., 1999)。Connor 等人回顧臨床與實驗性的研究，結果顯示壓力及憂鬱與增加細胞激素的循環濃度、陽性的急性期蛋白質 (acute phase proteins) 與 HPA axis 的過度活性有關聯，這些細胞激素包括 IL-1 β 、IL-6 與 γ -INF (Connor TJ et al. 1997)。研究證據顯示細胞激素對於中樞神經機能有調解作用，IL-1、IL-6 與 α 型腫瘤壞死因子 (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 會直接或藉由 corticotropin-releasing factor (CRF) 而間接影響單胺 (monoamine) 的釋放，單胺包括 serotonin、norepinephrine 與 dopamine，同時經由影響 CRF 而產生憂鬱的行為症狀，並改變 HPA axis 的機能，而產生憂鬱症相關的生理機能變化與身體症狀 (Connor TJ et al., 1999)。然而，國內目前仍無憂鬱症細胞激素的相關研究。

精神疾病的共病性 (comorbidity) 情形在臨床上 (Zimmerman M et al., 1998; Masi G et al., 1998) 與流行病學上 (Kessler RC et al., 1994) 皆常見，精神疾病的共病性會造成工作的請假時間的增加、工作的生產量減少，而且尋求專業幫忙的比例增加 (Spak F et al., 1998)。一般而言，從橫斷面或終生的研究來看憂鬱症的共病情形常包括焦慮、酒精濫用與藥物濫用等精神疾病。美國對於憂鬱症病人的一項研究顯示，精神科醫師所照護的憂鬱症病患之共病性如下：84% 憂鬱症病人至少合併另一種精神疾病，61% 病人合併有第一軸診斷 (精神疾病) 的情況，30% 病人合併有第二軸診斷 (人格違常) 的情況，58% 病人合併有第三軸診斷 (身體疾病) 的情況 (Pincus HA et al., 1999)。另外，接受精神科診療的憂鬱症病人，其憂鬱嚴重度、復發率與共患其他疾病的情形皆高於社區與基層醫療院所的憂鬱症病人。

四、研究方法

(一) 樣本選取：本研究的憂鬱症個案組，從中山醫學大學附設醫院精神科門診病人來連續選取，依據 DSM-IV 診斷重度憂鬱症 (major depressive disorder) 且年齡介於 18 歲到 65 歲之患者，研究樣本的排除標準為：(1) 體內無任何手術後留下的金屬合成物 (如：鋼釘、心臟節律器等)；(2) 個案服用的藥物會干擾內分泌或免疫功能；(3) 個案存在會影響內分泌或免疫狀態的身體慢性疾病；(4) 研究前的兩週內發生過急性感染或過敏性的反應；(5) 研究前的兩週內未使用過抗憂鬱劑。在解釋本研究內容並獲得病人同意後納入本研究之研究個案，給予抗憂鬱劑 (以 Sertraline 為主，無法忍受再給予其他抗憂鬱劑) 以 open-label clinical trial 持續治療半年。另外，健康對照組的來源為民眾志願者，選取 18 歲以上未滿 65 歲符合上述的排除標準且無憂鬱症者。

(二) 測驗工具與檢查：

(1) 基本資料 (Demographic data)：

如年齡、性別、婚姻、職業、教育程度、發病年齡、家族精神疾病史及最近三個月之生活事件等資料。

(2) Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)：

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，9 個分項，但本研究採用前 17 題，以探討患者憂鬱症狀之變化。

(3)MINI International Neuropsychiatric Interview (MINI-PLUS):

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的精神疾病。

(4)Brain Magnetic Resonance Imaging (Brain MRI, 腦部核磁共振影像檢查) and Brain diffusion tensor imaging (Brain DTI, 腦部擴散張量影像檢查):

Brain MRI 檢查的安全性而言，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 Brain MRI 檢查的安全性。Brain MRI 可評估腦變化、腦傷的大小與數目。中山醫學大學附設醫院的 Brain DTI，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 5mm 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 sec/mm²。此張量(tensor)從以下七個影像來綜合計算出來：the b=0 sec/mm² 與 6 個影像 (b=1000 sec/mm² 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) 另外，Brain DTI 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，比原本傳統的 MRI 檢查增加約三分鐘左右的時間，執行過程中也不用施打對比劑，所以也可確保患者的安全性，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。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 DTI 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)。本研究的 circular region of interest 為選用固定的大小(31.6mm²)。每 5mm 切一個切面(slice)，以 AC-PC plane 當成中心軸線，再往 AC-PC plane 上方 5mm、10mm、15mm 各取切面，也往 AC-PC plane 下方 5mm、10mm、15mm 各取切面。

(5)Cytokines(IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, TNF-alpha):

此 5 種細胞激素的檢測可用來顯示研究對象的免疫狀態，其中 IL-1 與 TNF-alpha 偏向代表 Th1 immunity，IL-4、IL-6 與 IL-10 偏向代表 Th2 immunity，可用來鑑別憂鬱症是偏向於 Th1 disorder 或 Th2 disorder。

(三)收案程序：

憂鬱症疾病組，治療者在醫院門診或病房中，以連續取樣之方式選取符合上述樣本的重度憂鬱症病人。治療者在對病人第一次的接觸中，完成 DSM-IV 之重度憂鬱症之診斷及 MINI 評估，給予的藥物為除了抗憂鬱藥外的一些症狀處理藥物。隨後在病人在未接受抗

憂鬱藥物治療之前，由研究助理先蒐集病人的基本資料，施測 HDRS，並在未接受抗憂鬱藥物治療之前安排病人先完成腦部核磁共振影像檢查、腦部擴散張量影像檢查與細胞激素抽血檢測。待以上的檢查與評估皆完成，一週之內由治療者於門診或病房中開始給予病人抗憂鬱藥(sertraline)之治療，第一週之劑量為 25mg，在個案可忍受之下於第二週增加劑量至 50mg，個案如果無法忍受則降低劑量或改以其他抗憂鬱劑治療，適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、第四週、第十二週須再回診，由治療者評估藥物的療效與副作用，同時研究助理每次施 HDRS。於藥物治療的第十二週時，再安排做第二次的細胞激素抽血檢測。健康對照組，從志願參與的人中選取，隨機取樣且評估後符合本研究的健康對照組標準(其除了符合上述的排除標準外，其現在與過去與家族史皆無憂鬱症)，而且取得其接受研究同意書後，方成為研究對象。隨後收集病人的基本資料，進行 MINI 評估，並安排其完成腦部核磁共振影像檢查、腦部擴散張量影像檢查與細胞激素抽血檢測。

(四)、統計方法：

完成施測結果後，使用 U-test (Mann-Whitney Test 及 Wilcoxon signed Ranks Test)、Fisher's Exact Test 來探討接受藥物治療的憂鬱症病人其療效與腦部核磁共振影像檢查、腦部擴散張量影像檢查、細胞激素、共病性、基本人口學資料等的關聯性，比較高療效與低療效組兩組(以每次所作之 HDRS 之得分比較 remission 及 non-remission 組，remission 之定義是 HDRS 之得分小於等於七分)是否有統計差異。另外比較憂鬱症病人組與健康對照組在腦部核磁共振影像檢查、腦部擴散張量影像檢查、細胞激素是否有差異。本研究之 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：本研究以連續取樣之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，納入本研究個案共計 22 名，但有 7 名個案中途退出本研究(1 名於服藥前即退出此研究、6 名未持續接受治療)、4 名個案尚未完成資料收集，所以最後有 11 名憂鬱症個案資料納入統計分析。此 11 名納入進行統計分析的憂鬱症個案，其平均年齡為 39.91 歲，平均發病年數為 2.36 年，男性 3 名(27.27%)、女性 8 名(72.73%)；另外由健檢組轉介 12 名健康對照組，其平均年齡為 36.58 歲，男性 3 名(25%)、女性 9 名(75%)。

憂鬱症個案組與健康對照組的 Brain MRI 影像：發現兩組皆無明顯的腦損傷。

憂鬱症個案組的療效與共病性分析：憂鬱症個案經過三個月治療後，11 名個案的 HDRS 平均分數，由治療前的 22.36 分明顯下降至治療滿十二週的 5.82 分，11 名個案中有 8 名(72.7%)的病情已獲緩解(HDRS \leq 7)。依據 MINI-PLUS 的施測結果，11 名憂鬱症個案與其他精神疾病的共病分佈如下：強迫症 1 名(9.1%)、恐慌症 1 名(9.1%)、懼曠症 1 名(9.1%)、社交畏懼症 1 名(9.1%)、創傷後壓力症候群 1 名(9.1%)、泛焦慮症 7 名(63.6%)。對於憂鬱症的精神疾病的共病性，以合併泛焦慮症的比率最高。

比較憂鬱症個案在治療前與治療後之差異：檢定憂鬱症個案治療前與治療後其細胞激素之差異，發現 IL-1(p=0.638)、IL-4(p=0.169)、IL-6(p=0.059)、IL-10(p=0.919)、

TNF- α ($p=0.638$) 皆未達統計上顯著差異。其中 IL-6 在治療前與治療後的檢定，雖然未達顯著差異，然 p 值達 0.059，而且十個有統計數值的憂鬱症個案中有九名(90%)其治療後 IL-6 皆低於治療前 IL-6。

比較憂鬱症個案在治療後的緩解組(8名)與未達緩解組(3名)之差異：憂鬱症治療緩解組與未緩解組兩組個案在性別($p=0.491$)、合併有其他精神疾病($p=1$)、受教育年數(mean_{緩解組}=43.25, mean_{未緩解組}=31; $p=0.194$)、發病年數($p=0.776$)、與近三個月內有無生活壓力事件($p=1$)項目的比較上皆未達統計上顯著差異。以上兩組在年齡(mean_{緩解組}=43.25, mean_{未緩解組}=31; $p=0.024^*$)則達統計上顯著，緩解組個案平均年紀明顯高於未緩解組的個案。比較緩解組與未緩解組兩組再治療前與治療後於細胞激素之變化，發現兩組皆無顯著差異。

比較憂鬱症個案組與健康對照組之差異：檢定憂鬱症個案組服藥前與健康對照組之 IL-1($p=0.069$)、IL-4($p=0.413$)、IL-6($p=0.212$)、IL-10($p=0.069$)及 TNF- α ($p=0.169$)皆未達統計上顯著差異；此外，檢定憂鬱症個案組服藥前與健康對照組之 IL-1($p=0.093$)、IL-4($p=0.872$)、IL-6($p=0.14$)、IL-10($p=0.160$)及 TNF- α ($p=0.283$)也皆未達統計上顯著差異。檢定憂鬱症個案組服藥前與健康對照組在腦部擴散張量影像(brain DTI)之各圈選區域白質(white matter)的 fractional anisotropy (各向異性分數, FA)，前聯合後聯合面(anterior commissure – posterior commissure plane, AC-PC plane)以上 15 mm 的 frontal white matter ($p=0.151$)、AC-PC plane 以上 10 mm 的 frontal white matter ($p=0.179$)、AC-PC plane 以上 5 mm 的 frontal white matter ($p=0.596$)、AC-PC plane 以下 0 mm 的 frontal white matter ($p=0.285$)、AC-PC plane 以下 5 mm 的 frontal white matter ($p=0.479$)、AC-PC plane 以下 10 mm 的 frontal white matter ($p=0.791$)、genu white matter ($p=0.328$)、splenium white matter ($p=0.596$)、occipital white matter ($p=0.328$)及 parietal white matter ($p=0.328$)皆未達統計上顯著的差異，而憂鬱症個案組服藥前(FA=0.575)與健康對照組(FA=0.635)兩組在 temporal white matter 的檢定上則呈現統計上的顯著差異($p=0.002$)。

(二)、討論：

本研究的憂鬱症個案，女性(72.73%)多於男性(27.27%)，憂鬱症個案在接受為期十二週的抗憂鬱劑治療後，72.7%憂鬱症個案已有療效，本研究的性別分佈與療效與一般憂鬱症的研究結果接近。

本研究的憂鬱症個案組的 Brain MRI 影像顯示都無明顯的腦部損傷，此與老年憂鬱症個案合併較多的腦部損傷不同(Tupler LA et al., 2002; Nebes RD et al., 2002)。本研究使用 MINI-PLUS 來評估憂鬱症病患的精神疾病共病情形，結果以泛焦慮症的共病性(63.6%)最高，但是未發現有酒精濫用與物質濫用的共病性。從橫斷面或終生的研究(Zimmerman M et al., 1998; Masi G et al., 1998; Kessler RC et al., 1994)來評估憂鬱症的共病情形，通常包括焦慮、酒精濫用與藥物濫用等精神疾病。本研究未發現有酒精濫用與物質濫用的共病性，較可能原因為本研究的樣本數少，以致於未有酒精物質濫用的共病性發現。另外，就憂鬱症個案組的緩解組(8名)與未緩解組(3名)比較，發現年紀高的療效高於年紀輕者。

細胞激素 IL-6 在治療前與治療後的檢定，雖然未達顯著差異，然 p 值達 0.059，而且

十個有統計數值的憂鬱症個案中有九名(90%)其治療後 IL-6 皆低於治療前 IL-6，而且這十名的憂鬱症狀皆在治療後進步，從以上關聯來推測 IL-6 在抗鬱藥治療改善後有降低的趨勢，換言之，IL-6 在憂鬱症狀減輕時就跟著降低，此說明本研究的憂鬱症病患組在抗憂鬱劑有效的治療後減低了細胞免疫機能活化的現象。也或許是個案數太少，而無法達到統計上的顯著差異。近年來，已有很多證據顯示憂鬱症會合併出現細胞免疫機能(cell mediated immunity)活化的徵兆，而且細胞激素(cytokines)分泌過多也與憂鬱症的病因有密切關聯(Connor TJ et al., 1997)。憂鬱造成 proinflammatory cytokines 例如 IL-6 的產生(Dentino AN et al., 1999)，而且憂鬱的症狀與 IL-6 升高的血漿濃度有關聯(Lutgendorf SK et al., 1999)。Sluzewska 等人的研究顯示對於憂鬱症合併 IL-6 升高的病人，在抗憂鬱藥的成功治療後，IL-6 濃度則下降到與健康對照組接近的低濃度(Sluzewska A et al., 1995)，而本研究憂鬱症個案組在治療前 IL-6(3.529)與治療後 IL-6(3.520)、健康控制組 IL-6(4.302)，則未出現在成功治療後 IL-6 濃度即下降至與健康對照組相近的低濃度。研究顯示許多抗憂鬱藥有抗發炎的作用與減輕免疫挑戰下的行為效應(Capuron L et al., 1999)，Rantzer 指出從眾多細胞激素與憂鬱症的研究證據，強烈顯示細胞激素的改變與憂鬱症狀的關聯性並不是偶然發生的，然而其因果的關聯目前仍無法證實(Capuron L et al., 1999)。

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，故本研究使用 Brain DTI 工具來量化大腦白質微細結構的變化。憂鬱症個案組服藥治療前 temporal white matter 的 FA 值(0.5752)與健康對照組在 temporal white matter 的 FA 值(0.6352)有統計上的顯著差異($p=0.002$)，也代表憂鬱症個案組可能在 temporal white matter 的神經纖維出現微細結構的病變；而在 frontal white matter 的 FA 質，憂鬱症個案組皆低於健康對照組，然而未達統計上的顯著差異。Nobuhara 的研究針對老年憂鬱症病患組與健康控制組作比較，前者在 frontal white matter 與 temporal white matter 的 FA 皆較低，而認為可能老年憂鬱症患者的 frontal white matter 與 temporal white matter 的白質纖維徑路的完整性受損(Nobuhara K et al., 2006)，本研究在 frontal white matter 上的發現與 Nobuhara 的研究相符。Taylor 研究指出晚發性憂鬱症(late-onset depression)的右上額回出現白質微細結構的改變(Taylor WD et al., 2002)。Alexopoulos 也針對接受抗憂鬱劑治療的老年憂鬱症病人做 Brain DTI 評估其抗憂鬱劑療效與 white matter of frontostriatal tract 之微小結構之關聯性，結果顯示在 anterior cingulate 外側的白質微細結構異常與老年憂鬱症病人較低的症狀緩解情形有關連(Alexopoulos GS et al., 2002)。本研究結果與 Taylor 及 Alexopoulos 的研究結果沒有完全符合，僅能觀察到憂鬱症個案組的 frontal white matter 的 FA 低於健康對照組 FA，其原因可能是本研究的研究樣本少。

本研究的限制：主要在於研究樣本數少，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 12 名健康對照組與 22 名憂鬱症個案組，但憂鬱症個案組仍有 7 名(31.8%)中途退出本研究。有效研究樣本數過少之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缺乏病識感而未繼續就醫等研究限制。而樣本數少也造成本統計檢定上容易增加 type II 偏差。

本研究的結論：憂鬱症病患接受抗憂鬱劑治療十二週後的療效佳，有七成達到療效，而且年紀高的療效高於年紀輕者。憂鬱症個案顳葉白質的神經纖維徑路的完整性可能喪失。

六、計畫成果自評

本研究的預期目標是探討憂鬱症病患對於抗憂鬱劑的療效及其相關因子之探討。目前研究的內容與原計畫符合，而研究的結論與原計畫的假設內容部分符合。本研究的主要發現：憂鬱症病患接受抗憂鬱劑治療十二週後的療效佳，有七成達到療效，而且年紀高的療效高於年紀輕者。憂鬱症個案顳葉白質的神經纖維徑路的完整性可能喪失。

本研究探討憂鬱症病患對於抗憂鬱劑的療效、憂鬱症病患於諸多測量(Brain MRI、Brain DTI、cytokines)的發現，因此甚具臨床參考及應用價值，若能適度增加樣本數則將更具代表性。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

- Alexopoulos GS, Kiosses DN, Choi SJ, Murphy CF, Lim KO. Frontal white matter microstructure and treatment response of late-life depression: a preliminary study. *American Journal of Psychiatry* 2002; 159(11): 1929-32.
- Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kalayam B, Hull J, Kakuma T. Executive dysfunction increases the risk for relapse and recurrence of geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 285-90.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed, Text rev. Washington DC, American Psychiatric Association., 2000.
- 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.
- Bauer ME, Gauer GJ, Luz C, Silveira RO, Nardi NB, Muhlen CA. Evaluation of immune parameters in depressed patients. *Life Sciences* 1995; 57(7): 665-74.
- Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2004; 161(4): 598-607.
- Capuron L, Ravaud A. The depressive effects of high dose interferon-alpha immunotherapy in cancer patients are predicted by the patients' initial affective state. *New Engl J Med* 1999; 340: 1370.
- Connor TJ, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci* 1997; 62(7): 582-606.

- Dantzer R, Wollman E, Vitkovic L, Yirmiya R. Cytokines and depression : fortuitous or causative association. *Molecular Psychiatry* 1999; 4: 328-32.
- Dentino AN, Pieper CF, Rao KMK, Currie MS, Harris T, Blazer DG, Cohen HJ. Association of interleukin-6 and other biologic variables with depression in older people living in the community. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 6-11.
- Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 813-9.
- Dunbar PR, Hill J, Neale TJ, Mellisop GW. Neopterin measurement provides evidence of altered cell-mediated immunity in patients with depression, but not with schizophrenia. *Psychol Med* 1992; 22: 1051-7.
- Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Hohne T, Banac S, Schorr C, Jager M, Leinsinger G, Bottlender R, Reiser M, Moller HJ. Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(4): 492-9.
- Guze SB, Robins E. Suicide and primary affective disorders. *Br J Psychiatry* 1970; 117:437-8.
- Hickie I, Scott E, Mitchell P, Wilhelm K, Austin MP, Bennett B. Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: clinical correlates and prognostic significance in patients with severe depression. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 151-60.
- Kalayam B, Alexopoulos G. Prefrontal dysfunction and treatment response in geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 713-8.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshelman S. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 8-19.
- Kumar A. Neuroanatomy of late-life mood disorders. *Economics of Neuroscience* 2001; 3: 44-8.
- Lim KO, Helpert JA. Neuropsychiatric applications of DTI - a review. *NMR in Biomedicine* 2002; 15(7-8): 587-93.
- Liu SI, Prince M, Blizard B, Mann A. The prevalence of psychiatric morbidity and its associated factors in general health care in Taiwan. *Psychol Med* 2002; 32: 629-37.
- Lutgendorf SK, Garand L, Buckwalter KC, Reimer TT, Hong S, Lubaroff DM. Life stress, mood disturbance, and elevated interleukin-6 in healthy older women. *Biol Sci Med Sci* 1999; 54: 434-9.
- MacFall JR, Payne ME, Provenzale JE, Krishnan KRR. Medial orbital frontal lesions in late-onset depression. *Biol Psychiatry* 2000; 49: 803-6.
- Maj M, Sartorius N. *Depressive disorders*, 2nd edition, WPA Series evidence and experiment in psychiatry. England, 2002.
- Masi G, Mucci M, Favilla L, Ramano R, Poli P. Symptomatology comorbidity of

- generalized anxiety disorder in children and adolescents. *Compr Psychiatry* 1998;40:210-5. generalized anxiety disorder in children and adolescents. *Compr Psychiatry* 1998; 40: 210-5.
- Mayberg HS. Depression and frontal-subcortical circuits: focus on prefrontal-limbic interactions, in *Frontal-Subcortical Circuits in Psychiatric and Neurological Disorders*. Edited by Lichter DC, Cummings JL New York, Guilford, 2001; 176-206.
- Miller AH. Neuroendocrine and immune system interactions in stress and depression. *Psychiatr Clin North Am* 1998; 21: 443-63.
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1498-1504.
- Nebes RD, Reynolds CF 3rd, Boada F, Meltzer CC, Fukui MB, Saxton J, Halligan EM, DeKosky ST. Longitudinal increase in the volume of white matter hyperintensities in late-onset depression *Int J Geriatr Psychiatry* 2002 Jun; 17(6): 526-30.
- Nobuhara K, Okugawa G, Sugimoto T, Minami T, Tamagaki C, Takase K, Saito Y, Sawada S. Frontal white matter anisotropy and symptoms severity of late-life depression: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:120-2.
- Panzarino PJ. The costs of depression: direct and indirect; treatment versus nontreatment. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(suppl 20):11-4.
- Pincus HA, Zarin DZ, Tanielian TL, Johnson JL, West JC, Petit AR, marcys SC, Kessler RC, McIntyre JS. Psychiatric patients and treatments in 1997: findings from the American psychiatric Practice research Network. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 442-9.
- Public Health Service Agency for Health Care Policy and Research. *Depression in Primary Care: Treatment of Major Depression*. AHCPR Publication. Rockville, Md, US Department of Health and Human Services, 1993.
- Sluzewska A, Rybakowski JK, Laciak M, Mackiewicz A, Sobieska M, Wiktorowicz K. Interleukin-6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 762: 474-6.
- Spak F, Hensing G, Allebeck P. Sick-leave in women with alcohol dependence or abuse: effects of additional psychiatric disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998; 33: 613-9.
- Taylor WD, Hsu E, Krishnan KR, MacFall JR. Diffusion tensor imaging: background, potential, and utility in psychiatric research. *Biological Psychiatry* 2004; 55(3): 201-7.
- Taylor WD, MacFall JR, Payne ME, McQuoid DR, Provenzale JM, Steffens DC, Krishnan KR. Late-life depression and microstructural abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex white matter. *American Journal of Psychiatry* 2004; 161(7): 1293-6.

- Tupler LA, Krishnan KR, McDonald WM, Dombek CB, D'Souza S, Steffens DC. Anatomic location and laterality of MRI signal hyperintensities in late-life depression. *J Psychosom Res* 2002 Aug; 53(2): 665-76.
- Wells KB, Stewart A, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Daniels M. The functioning of well-being of depressed patients: results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 1989; 262:914-9.
- Wells KB. Caring for depression in primary care: defining and illustrating the policy context. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(suppl 1):24-7.
- Zimmerman M, Mattin JI. Psychiatric diagnosis in clinical practice: is comorbidity being missed? *Compr Psychiatry* 1998; 40: 182-91.