

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

老年憂鬱症對 sertraline 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：NSC93-2314-B-040-023-

執行期間：93年08月01日至94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：謝明鴻，卓良珍，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 94 年 10 月 30 日

中文摘要

關鍵詞：老年憂鬱症、抗憂鬱劑、認知功能、腦部損傷、生活品質

隨著台灣老年人口快速增加，老年憂鬱症已成為老年精神醫學及公共衛生領域重要的課題。本研究是一個觀察型研究，探討老年憂鬱症患者接受抗憂鬱劑（Sertraline）治療三個月後，何種因子會影響治療反應與痊癒。

本研究是以中山醫學大學附設醫院及台中榮民總醫院精神科門診的老年病患為研究對象，診斷符合 DSM-IV 重鬱症診斷準則並排除痴呆症之病患，給予相同的抗憂鬱劑（Sertraline）持續治療三個月，比較病人之治療反應、認知功能、同時罹患之精神疾病、腦部核磁共振影像檢查(MRI) 之血管性損傷與各因子之間的關聯等。測驗工具包括：基本資料、Mini-mental Status Examination、Hamilton Depression Rating Scale 及 MINI International Neuropsychiatric Interview。在治療前及治療後第三個月抽血測量免疫指標和生化數值，以及施測神經心理學測驗，而 MRI 則在治療之初完成。病患及主要照顧者同時接受世界衛生組織生活品質問卷—台灣簡明版之評估，主要照顧者另外接受照顧者負擔量表之評估。另外找未罹患憂鬱症及癡呆症之來醫院做體檢之老年人為對照組，接受神經心理學測驗、抽血及腦部 MRI 檢查。統計分析以 t-test 或 chi-square test 以比較不同之老年憂鬱症患者之各類人口學資料、免疫指標、生化數值、腦部損傷、其他精神疾病之共病情形、認知障礙、生活品質(照顧者及病人之生活品質)、照護者負擔及各種量表之結果是否有統計差異。

結果共有 28 名老年憂鬱症患者完成三個月之治療，並獲得 15 名對照組。研究結果顯示老年憂鬱症個案在服用抗鬱劑三個月後有七成可獲得緩解，經過三個月治療後，28 名個案之生活品質量表之分數治療前後比較達顯著差異，但其主要照護者之生活品質量表及照顧者負擔量表皆未達顯著差異。整體性的認知功能是有小幅度的改善，語文的學習與記憶表現則呈現明顯進步，在生化檢查部分，憂鬱組個案呈現急性期蛋白質的免疫障礙及細胞免疫反應的障礙，此外老年憂鬱症個案較正常未罹患憂鬱症的老人有較多腦部的損傷。

本研究是國內首次探討老年憂鬱症患者在給予抗鬱劑治療之療效比較，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。

英文摘要

Key words: geriatric depression, antidepressant, cognitive function, brain lesion, life quality

With the rapid increase of elderly population in Taiwan, geriatric depression has become a focus of geriatric psychiatry and public health. Our study is an observational study, and the goals of our study were to evaluate the therapeutic effects of patients with geriatric depression receiving antidepressant, Sertraline, for 3 months, and to detect the related factors of treatment response and remission.

Cases of major depression in our study were enrolled from the clinics of Chang Shan Medical University Hospital and Taichung Veteran General Hospital, who were diagnosed as major depression according to DSM-IV and dementia was excluded. Controls were from elderly people who visited Chung Shan Medical University Hospital for thorough check-up and did not have history of major depression and dementia. Cases received the antidepressant, Sertraline, for 3 months. The tools we used included Mini-mental State Examination, Hamilton Depression Rating Scale, MINI International Neuropsychiatric Interview, Caregiver Burden Inventory and WHOQOL-BRED (TW). The brain image of MRI was arranged before the treatment, whereas the immune markers, inflammatory proteins and neuropsychological test were evaluated before treatment and 3 months after treatment. Controls were evaluated by brain image of MRI, neuropsychological test and their blood sample for immune markers and inflammatory proteins. Data were analyzed by t-test or chi-square test to compare the difference in different kinds of geriatric depression, such as remission and non-remission, early-onset and late-onset. Cases and control were also compared in the demographic date, brain MRI findings, neuropsychological test, immune markers and inflammatory proteins.

Twenty eight cases completed the 3-month treatment and 15 controls were collected. The results of our study showed that 71 % of patients with geriatric depression achieved remission after taking antidepressant for 3 months. Although there was a little improvement in global cognitive function, significant improvement in verbal learning, verbal memory and quality of life were noted after treatment. In contrast to the controls, increased activities in acute phase protein and cell immune reaction were noted in cases. Besides, compared to the controls, more vascular lesions was also found in the brain of those patients with geriatric depression.

This study is the first study in Taiwan to investigate the related factors of drug response in geriatric depression. Although limited number of subjects in this study, this study still can provide some useful information for clinician and researchers who are interested in geriatric depression.

一、前言

隨著台灣地區人口結構的老化，2001年12月65歲以上人口已上升至8.81%，老年憂鬱症已在臨床上佔有重要的地位且成為未來公共衛生重要的課題。據國外估計65歲以上老人大約15%罹患老年憂鬱症（1），在一般醫院診所接受治療的老年病患，每六個老人之中至少有一個罹患老年憂鬱症，而在醫院或安養院的老人則比例更高（2）。老年憂鬱症常造成病患及家屬的痛苦，不僅降低病患的功能且會加重因身體疾病或認知障礙原本存在的失能，也會增加醫療的費用，更嚴重的是引起自殺或增加身體疾病（如心肌梗塞或腦中風）的致死率。

過去對老年憂鬱症的診斷一向偏低且未適切地治療，原因可能是較晚發作、合併其他身體疾病、合併老年痴呆症或誤認憂鬱是哀傷的過程。然而憂鬱並不是老化的正常過程，只要接受適當的診斷及治療仍然可以得到好的療效。過去有關老年憂鬱症治療成果不盡相同，國外雖有一些零星之報告，但國內則尚無較全面性的研究，因此主持人希望以過去在Duke研究之一年經驗，來了解國內老年憂鬱症患者治療六個月之結果及各種預後因子與治療結果之關聯，來幫助精神科從業同仁、患者及其家屬對老年憂鬱症之認識，並對未來及早做準備。

二、研究目的

本研究之目的在探討不同之老年憂鬱症患者之各類人口學資料、免疫指標、生化數值、腦部損傷、其他精神疾病之共病情形、認知障礙、生活品質、照護者負擔及各種量表之結果是否有統計差異，並探討上述各種預後因子與療效之相關。最後並比較是否與國外研究結果相同，以進一步建立台灣的老年憂鬱症病患的本土資料，並可提供未來台灣老年精神醫療之參考。

三、文獻探討

最近台灣的流行病學研究顯示在社區裡65歲以上的老人有15.3%罹患憂鬱性精神官能症及有5.9%罹患重鬱症，此結果比過去的研究結果高且與西方某些國家相當（3）。國內過去的研究多為cross-sectional study且對盛行率及心理社會因素已有很好的探討，反而比較少研究腦部cerebrovascular lesion與老年憂鬱症的關係，且未提及早發型老年憂鬱症及晚發型老年憂鬱症之差異。但國外愈來愈多的研究顯示老年時期才首次發病的老年憂鬱症（late life depression or geriatric depression），其原因比年輕時即發病的老年憂鬱症複雜，除了心理社會因素外也會受到基因遺傳、身體疾病、腦部退化性疾病或血管性疾病等之影響，二者所表現的症狀也不盡相同，因此很多研究以發病的年紀來區分老年憂鬱症，目前大部份的研究學者定義60歲以前發病者為早發型老年憂鬱症（early-onset depression, EOD），而60歲以後發病者為晚發型老年憂鬱症（late-onset depression, LOD）。

過去在二者症狀學的研究結果並不一致，有的研究認為二者症狀類似（4，5），有的研究認為早發型老年憂鬱症較常出現精神差及無價值感（6）、病情持

續較久且較多次復發 (5, 7)，但其他研究則認為晚發型老年憂鬱症較易慢性化及較多次復發 (8)，也較易有慮病妄想或虛無妄想 (9)。發病時愈老、憂鬱症狀較嚴重及病人為男性則其死亡率較高 (10)。

老年憂鬱症在病因的研究雖然趨向多元，但很多證據顯示老年才首次出現的憂鬱症與腦血管病變有雙向的因果關係，因此提出「血管性憂鬱症」(Vascular Depression) 的學說，其特徵是 subcortical neurological dysfunction、apathy、decreased depressive ideation 及 psychomotor change (11, 12)。晚發型老年憂鬱症大腦的 white matter hyperintensity 較早發型老年憂鬱症及正常老人增加，顯示血管病變破壞神經徑路而影響情緒的調節及造成精神運動的改變 (13, 14, 15)。認知功能下降及憂鬱的症狀也是以晚發型老年憂鬱症較明顯 (16, 17, 18)。晚發型老年憂鬱症憂鬱症狀的嚴重度與 Medial orbital frontal cortex 有關 (19)，有時可見到第三腦室 (third ventricle) 及側腦室 (lateral ventricle) 較正常人大且腦室對腦之比例增加 (ventricle-to-brain ratio)，額葉的萎縮也可能與晚發型有關 (15, 20, 21)，且 prefrontal lobe 體積可能隨著憂鬱症狀之嚴重而減少 (22)，hippocampal structure 亦與憂鬱症狀有些交互作用且 hippocampal volume 與發病年紀成反比關係 (23, 24)，亦可能與治療反應有關 (25)。腦波亦顯示左前額葉或顳葉出現慢波之異常 (26, 27, 28, 29, 30)。Duke 之老年精神科在此老年憂鬱症之腦部造影之研究獨領風騷，主持人也在此受過一年之訓練，發表三篇論文於 "Biological Psychiatry"，這三篇論文的主要發現是老年憂鬱症患者較一般人有較小之 orbital frontal cortex、較小之 orbital frontal cortex 會有較差之自我照顧功能、老年憂鬱症患者皮質下之損傷(subcortical lesion)與其有較小之 orbital frontal cortex 有關 (31, 32, 33)。

此外在人口學資料及心理社會因素方面，性別差異(如女性較易得憂鬱症)通常影響首次發病，隨年紀增加至 50 歲以後則變不明顯。兒童時代的逆境 (childhood adversity) 會增加在成人早期憂鬱症發病的可能性 (34)，晚發型老年憂鬱症較常遭遇的生活事件及壓力為配偶或親人死亡、身體疾病或受傷、失能或功能下降及缺乏社會支持 (3, 35)。個性較神經質者及有長期調適困難者即使沒有遭遇壓力，也會增加罹患老年憂鬱症的可能性 (36)。

老年憂鬱症若同時合併有其他精神疾病 (comorbidity) 時，對治療及預後可能有影響。早發型老年憂鬱症較常存在人格障礙、藥物濫用、家族史有 mood disorder、曾住精神科病房 (5, 37)。晚發型老年憂鬱症則易合併酒精濫用、廣泛性焦慮症或人格障礙 (38)。

晚發型老年憂鬱症與早發型老年憂鬱症對治療的反應，無論是藥物治療 (SSRI or TCA) 或合併使用人際關係心理治療 (interpersonal psychotherapy)，有的研究認為二者並無差別 (5)，另一研究則顯示早發型老年憂鬱症比晚發型老年憂鬱症多花 5-6 週才痊癒 (39)。有的研究不認為 cerebrovascular risk factor 會影響治療的反應 (40)，有的則發現 silent cerebral infarct 會影響抗憂鬱劑之療效 (41)，但在 treatment-resistant 的病人發現其額葉及顳葉的體積較小且與

記憶變差有關(42)。整體而言老年憂鬱症的預後並不好，一年後只有28%痊癒(43)。另一研究顯示2/3的病人預後尚好，但若MRI lesion 涉及 pontine raphe lesion 及 periventricular lesion 則較易死亡或出現痴呆症(44)。

近年來已有很多的證據顯示重鬱症會合併出現細胞免疫機能(cell-mediated immunity)活化的徵兆，而且細胞素(cytokine)分泌過多可能與重鬱症的病因有密切關係(45)。臨床研究顯示憂鬱伴隨發炎性反應系統(inflammatory response system)的活化，Anisman 等人(46)從研究中發現 Interleukin (IL) -6 的濃度在有憂鬱的個案呈現明顯的增加，可能顯示憂鬱症為一特定性的免疫過程。Maes 等人(47)發現重鬱症患者與健康對照組比較，前者的細胞素 IL-6, soluble IL-6 receptor, soluble IL-2 receptor, transferrin receptor 之血漿濃度明顯偏高。研究證據顯示免疫細胞素對中樞神經有調解作用，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) 而間接影響單胺的釋放，包括 serotonin、norepinephrine 及 dopamine(45)。

有些研究顯示重鬱症合併有急性期蛋白質反應(Acute-phase protein response)，Maes 等人(48)針對憂鬱症的個案與健康對照組比較，憂鬱組的 total protein、albumin 與 gamma globulin 明顯低於健康對照組，而憂鬱組的 alpha-1 globulin 與 alpha-2 globulin fraction 則明顯高於健康對照組。Nunes 等人(49)比較憂鬱症的個案與健康對照組，顯示憂鬱組的 albumin 明顯低於健康對照組，而憂鬱組的 alpha-1 globulin、alpha-2 globulin、beta-globulin 與 soluble IL-2 receptor 明顯高於健康對照組，結論顯示憂鬱症患者有急性期蛋白質的免疫障礙及細胞免疫反應的障礙。C-reactive protein(CRP)是一種發炎性的蛋白質(inflammatory protein)，也能顯示典型的急性期反應(acute phase reaction)(50)，有些研究(51)顯示與憂鬱無顯著的相關，有些研究顯示憂鬱會增加 CRP 濃度(52)。以上所提及憂鬱症患者之細胞免疫機能活化及合併有急性期蛋白質反應之情形，過去並沒有任何研究特別提到在老年憂鬱症患者是否有以上之變化，所以本研究未來之發現將可提供國際上研究老年憂鬱症的專家許多的助益。

四、研究方法

本研究以中山醫學大學附設醫院及台中榮民總醫院精神科門診為研究對象，以連續取樣之方式尋找符合 DSM IV 診斷 major depressive episode 之大於等於 65 歲之老年憂鬱症患者，並依據 DSM IV 癡呆症之診斷標準排除癡呆症之診斷，且 Mini-mental state examination 分數大於等於 24 分。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。另外從醫院體檢民眾中選取 65 歲之目前未罹患重鬱症及癡呆症為對照組。

所使用之測驗工具如下：

1. 基本資料 (Demographic data)：

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

2. Mini-mental state examination (MMSE) :

此量表最早由 Folstein 等人於 1975 年提出，滿分為 30 分，國內有多種中文版本，本研究採用台北榮總黃正平等人所翻譯之中文版本，以測量病人之認知功能並排除痴呆症之診斷。

3. Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) :

此量表由 1967 年 Hamilton M 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。此量表共 21 題，9 個分項。

4. 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患。

5. 神經心理測驗：由心理師施測。本研究將探討神經心理功能是否會影響老年憂鬱症患者之預後，並研究隨著憂鬱病情改善是否神經心理功能也會改善。

施測工具：

一、注意力(Attention)：

記憶廣度測驗 (WAIS-III Digit Span test)：此測驗為魏氏成人智力量表(Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS)之一分測驗，中文版於 2002 年在台翻譯及修訂出版。分為順向背誦 (Digit Forward)及逆向背誦(Digit Backward)兩部分，最高分為 30 分。

二、語言能力(Language):

控制性中文字詞聯想測驗 (Controlled Oral Word Association Test)：本研究採用台大心理系教授花茂琴所翻譯和修訂的中文版。此測驗為「多項語言功能之失語症測驗」(Multilingual Aphasia Examination) 的一份測驗，用以評估說話和語言功能中語文表達的流暢度 (verbal fluency)。

三、視覺空間和視覺建構能力 (Visuospatial and Visuoconstructive Functioning)：

1. 圖形區辨測驗 (Visual Form Discrimination Test)：此測驗由 Benton 等人於 1983 年發展用以評估視知覺再認的功能。共有 16 個題目，最高得分為 32 分。

2. 圖形設計測驗 (WAIS-III Block Design test)：此測驗為魏氏成人智力量表第三版中文版之一份測驗，常用來測量高層次的視覺空間和視覺建構能力。最高分為 68 分。

四、學習/記憶 (Learning / Memory)：

1. 常識與定向感測驗 (WMS-III Information and Orientation test)：此測驗為魏氏記憶量表(Wechsler Memory Scale, WMS)之一份測驗，是評估

近期和遠期記憶的工具，且有助於瞭解受測者的記憶力表現。共有 18 個題目，其中四題不計分，最高分為 14 分。

2. 字詞測驗 (WMS-III Word Lists test)：此測驗為魏氏記憶量表第三版 (WMS-III)之一份測驗，有關中文版的翻譯及修訂，目前正由國內一些心理學學者進行中。本測驗主要測量語文的立即和短期延宕之近期記憶。

五、執行功能(Executive Function)：

1. Wisconsin 卡片分類測驗 (Wisconsin Card Sorting Test)：測定的包括執行功能的抽象推理、概念形成、心向的轉移及問題解決時對回饋的整合及策略運用的靈活度。本研究採用 Miler 於 1964 年提出的施測方式，共有 128 張卡片，並以電腦化施測方式進行。
2. 類同測驗 (WAIS-III Similarity test)：此測驗為魏氏成人智力量表第三版中文版之一份測驗，主要是測量執行功能中語文的概念形成、抽象理解能力。最高分為 33 分。

6. 照顧者負擔量表 (Caregiver Burden Inventory, CBI)：

本原始量表由 Novak 及 Guest(1989)所發展建立，中文版之照顧者負擔量表係由周桂如博士 (2002) 取得原作者同意後翻譯修訂而成，共計 24 題。用來評估主要照顧者之生理、情緒與社會負荷。

7. 世界衛生組織生活品質問卷—台灣簡明版(WHOQOL-BRED (TW))：本問卷係由台灣大學姚開屏副教授 (2000) 與台灣版世界衛生組織生活品質問卷發展小組，根據世界衛生組織所設計 100 題關於生活品質狀況調查所修訂而成，以評量受測者最近兩個星期來在生理健康、心理、社會關係及環境等四個範疇中其主觀的生活品質狀況。
8. 生化檢查包括 interleukins (TL-1, TNF-alpha, IL-4, IL-6, IL-10), total protein, albumin, alpha 1 globulin fraction, alpha 2 globulin fraction, beta globulin fraction, gamma globulin fraction, CRP：探討在老年憂鬱症患者之細胞素 (cytokine)及急性期蛋白質反應(Acute-phase protein response)有無隨著 remission 而有所改變，也藉此了解其所扮演預後因子之角色。
9. 腦部核磁共振影像檢查 (MRI)

納入本研究之個案將接受抗鬱劑 (sertraline) 之治療，第一週之劑量為 25mg，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退出此藥物研究而改以其他治療，邇後依個案病情調整之。另外主持人或共同主持人在第一次接觸個案時也施測 MINI，以探討其罹患其他精神疾病之情形。由研究助理在個案未服藥之前施測基本資料、MMSE、HAM-D，並詢問病患或家屬最近三個月內的生活事件，同時安排作 MRI 檢查及生化抽血檢查，並由心理師施測神經心理測驗。邇後個案服藥滿一週、滿二週施測 HAM-D，服藥滿四週由研究助理施測 MMSE、HAM-D。服藥滿三個月時，由研究助理施測 MMSE、HAM-D，心理師施測神經心理測驗，並安排抽血檢

查。

收到施測結果後，使用 U-test (Mann-Whitney Test 及 Wilcoxon signed Ranks Test) 或 chi-square test 以比較不同之老年憂鬱症患者之各類人口學資料(如年齡、重度憂鬱症發作年齡、性別、教育程度、職業)、免疫指標、生化數值、腦部損傷、其他精神疾病之共病情形、認知障礙、生活品質(照顧者及病人之生活品質)、照護者負擔及各種量表之結果是否有統計差異。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

結果：

本研究以連續取樣之方式在中山醫學大學附設醫院及台中榮民總醫院精神科門診，尋找符合研究條件之個案，納入本研究個案共計 38 名，但有 10 名個案中途退出本研究 (1 名自殺身亡、1 名療效不佳、8 名無法配合回診時間)，所以最後有 28 名個案完成服藥滿三個月之資料收集 (平均年齡為 71.5 歲、平均受教育年數為 6.32 年)。另外由健檢組轉介 15 名符合條件之對照組 (平均年齡為 72.46 歲、平均受教育年數為 9.53 年)。

經過三個月治療後，28 名個案 HAM-D 平均分數由 21.07 分降為 6.04 分 ($p=0.00$)，生活品質量表之分數治療前後比較達顯著差異 (治療前平均分數=80.39，治療後平均分數=89.27， $p=0.001$)。其主要照護者之生活品質量表 (個案接受治療前平均分數=91.68，治療後平均分數=91.72， $p=0.585$) 及照顧者負擔量表 (治療前平均分數=32.56，治療後平均分數=36.11， $p=0.227$) 皆未達顯著差異。

在認知功能方面，受試者的語文記憶在治療後的表現明顯優於治療前 ($z=2.243$, $p<.05$)。在聽覺注意力 ($z=1.464$, $p=0.143$)、語言能力 ($z=1.163$, $p=0.245$)、視知覺能力 ($z=0.208$, $p=0.836$)、視覺建構能力 ($z=1.273$, $p=0.203$)、定向感 ($z=0.486$, $p=0.627$)、非語文學習與記憶 ($z=0.771$, $p=0.441$)、抽象思考 ($z=0.88$, $p=0.379$) 及執行功能 ($z=1.235$, $p=0.217$) 等方面，受試者在治療前後的表現在統計上並無顯著差異。

依據 MINI 的施測結果得知 28 名個案在其他精神疾病的分佈如下：恐慌症 2 名 (7.1%)、懼曠症 1 名 (3.6%)、創傷後壓力症候群 1 名 (3.6%)、泛焦慮症 6 名 (21.4%)。

以 HAM-D 在治療三個月後小於等於 7 分定義為緩解組 (20 名，平均年齡為 72.15 歲、平均受教育年數為 7.1 年)，大於 7 分以上為未緩解組 (8 名，平均年齡為 69.88 歲、平均受教育年數為 4.38 年)。比較治療後緩解組與未緩解組之差異，發現兩者在神經心理測驗每個分項測驗中皆無顯著差異。生化檢查部分，在服藥前與服藥後皆未達顯著差異。腦部 MRI 之影像部分，兩組在大腦萎縮及損傷上皆無顯著差異。

依個案之發病年齡分組，60 歲以前罹患重度憂鬱症者定義為早發型憂鬱症患者，60 歲以後才首次罹患重度憂鬱症者定義為晚發型憂鬱症患者，本研

究完成三個月治療之 28 名個案中，有 3 名為早發型憂鬱症，其餘 25 名為晚發型憂鬱症患者。比較早發型與晚發型的個案在性別、年齡、受教育年數上皆無顯著差異。此外兩組在近三個月內有無生活壓力事件上，亦未達統計上顯著，但早發型在近三個月內皆無生活壓力事件，而晚發型中有 56% 近三個月內有生活壓力事件。以卡方檢定比較早發型與晚發型在滿三個月時的療效，兩組在療效上未達統計上顯著差異 ($p=0.051$)，不過仍可發現兩組在服藥滿三個月時，晚發型有 89.29% 病情已緩解，而早發型的個案在服藥滿三個月時 HAM-D 的分數皆未達緩解的標準。兩者服藥前後之生化檢查項目皆未達顯著差異。腦部 MRI 之影像部分，兩組在大腦萎縮及損傷上皆無顯著差異。

比較完成三個月治療的 28 名老年憂鬱症個案組與 15 名對照組 MRI 之影像，發現兩組在有無大腦萎縮上未達顯著差異（憂鬱組 28 名及對照組 15 名個案皆發現有大腦萎縮之情形），在大腦有無損傷上達顯著差異 ($p=0.033$ ；憂鬱組中有 78.57% 有腦損傷的情形，對照組則有 46.67%)。憂鬱症個案組服藥前與對照組生化部分之比較，皆未達統計上顯著，惟在 beta globulin fraction ($p=0.0$) 上有顯著差異。

討論

在接受為期三個月的抗憂鬱劑治療後，多數個案有不錯的療效。在語文的學習與記憶表現皆呈現明顯進步，此與 Butters 等人 (53) 的研究結果似乎不盡相同，其研究發現老年憂鬱症患者在連續三個月的抗憂鬱劑治療後，整體性的認知功能是有小幅度的改善，但各分項功能的表現在治療前後並無顯著差異，然而，本研究結果指出語文的學習與記憶功能在治療後能有明顯改善。

早發型與晚發型的個案在療效上雖然並未達到統計上顯著差異，不過仍可發現兩組在服藥滿三個月時，晚發組有 89.29% 病情已緩解，而早發組的個案在服藥滿三個月時 HAM-D 的分數皆未達緩解的標準，此與 Oldehinkel et al. 發現早發型老年憂鬱症比晚發型老年憂鬱症多花 5-6 週才痊癒 (36) 結果相似。

憂鬱組的 beta-globulin 明顯高於對照組，此結論顯示老年憂鬱症患者有急性期蛋白質的免疫障礙及細胞免疫反應的障礙，其結果與 Nunes (49) 等人發現憂鬱組的 beta-globulin 明顯高於健康對照組的研究結果相符。此外老年憂鬱症個案較正常未罹患憂鬱症的老人有較多腦部的損傷，顯示老年憂鬱症與腦血管疾病可能有雙向的因果關係，此與國外研究結果相符 (13, 14)。

本研究之主要限制在於樣本數仍太少，雖然在主持人、共同主持人及研究助理之積極照顧下，只有 28 人完成三個月之治療。樣本數過少之原因可能為大多數老年憂鬱症患者未被家屬及一般醫師發現而轉介至精神科門診、罹患閾值下(subthreshold)老年憂鬱症患者較老年重度憂鬱症者多、台灣大多數的老人教育程度較低而在 MMSE 之得分不易大於等於 24 分、老年憂鬱症患者及家屬缺乏病識感而未繼續就醫、老年人交通不便而無法依時間返診等。

六、計畫成果自評

本研究預期目標是比較老年憂鬱症病患對於抗鬱劑的療效及其相關因子

之探討，目前研究的結果及內容與原計畫相符程度高。主要發現是老年憂鬱症個案在服用抗鬱劑三個月後有七成可獲得緩解，且其生活品質、認知功能的語文學習及語文記憶都呈現明顯進步；而獲得緩解的個案其發病年紀以晚發型的比例較早發型高。此外老年憂鬱症個案較正常未罹患憂鬱症的老人有較多腦部的損傷，亦符合國外”血管性憂鬱症”之學說，可提供罹患心血管疾病及有心血管危險因子之老人在未來可能罹患老年憂鬱症之預防與治療之參考。

本研究是國內首次探討老年憂鬱症患者在給予抗鬱劑治療之療效比較，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。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老年醫學專家對老年憂鬱症有更深入的了解。

重要參考文獻：

1. Gottfries CG. Late life depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251 Suppl 2: 1157-61
2. Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ. Depression and aging: a look to the future. *Psychiatr Serv* 1999 Sep; 50(9): 1167-72
3. Chong MY, Tsang HY, Chen CS, Tang TC, Chen CC, Yeh TL, Lee YH, Lo HY. Community study of depression in old age in Taiwan: prevalence, life events and socio-demographic correlates *Br J Psychiatry* 2001 Jan; 178(1): 29-35
4. Brodaty H, Luscombe G, Parker G, Wilhelm K, Hickie I, Austin MP, Mitchell P. Early and late onset depression in old age: different aetiologies, same phenomenology. *J Affect Disord* 2001 Oct; 66(2-3): 225-36
5. Klein DN, Schatzberg AF, McCullough JP, Dowling F, Goodman D, Howland RH, Markowitz JC, Smith C, Thase ME, Rush AJ, LaVange L, Harrison. Age of onset in chronic major depression: relation to demographic and clinical variables, family history, and treatment response. *J Affect Disord* 1999 Oct; 55(2-3): 149-57
6. Heun R, Kockler M, Papassotiropoulos A. Distinction of early- and late-onset depression in the elderly by their lifetime symptomatology. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000 Dec; 15(12): 1138-42
7. Benazzi F. Late-life depression in private practice depressed outpatients: a 203-case study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998 Mar; 13(3): 145-8
8. Benazzi F. Late-life chronic depression: a 399-case study in private practice. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000 Jan; 15(1): 1-6
9. Gournellis R, Lykouras L, Fortos A, Oulis P, Roubos V, Christodoulou GN. Psychotic (delusional) major depression in late life: a clinical study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001 Nov; 16(11): 1085-91
10. Steffens DC, Levy RM, Wagner R, McQuoid DR, Krishnan KR, Carroll BJ. Sociodemographic and clinical predictors of mortality in geriatric depression. *Am*

- J Geriatr Psychiatry 2002 Sep-Oct; 10(5): 531-40
11. Baldwin RC, O'Brien J. Vascular basis of late-onset depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2002 Feb; 180:157-60
 12. Simpson S, Baldwin RC, Jackson A, Burns A, Thomas P. Is the clinical expression of late-life depression influenced by brain changes? MRI subcortical neuroanatomical correlates of depressive symptoms. *Int Psychogeriatr* 2000 Dec ; 12(4): 425-34
 13. 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
 14. 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
 15. Lavretsky H, Lesser IM, Wohl M, Miller BL. Relationship of age, age at onset, and sex to depression in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998 Summer; 6(3): 248-56
 16. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults. *Arch Gen Psychiatry* 2000 Nov; 57(11): 1071-6
 17. Murata T, Kimura H, Omori M, Kado H, Kosaka H, Iidaka T, Itoh H, Wada Y. MRI white matter hyperintensities, (1)H-MR spectroscopy and cognitive function in geriatric depression: a comparison of early- and late-onset cases. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001 Dec; 16(12): 1129-35
 18. Van Reekum R, Simard M, Clarke D, Binns MA, Conn D. Late-life depression as a possible predictor of dementia: cross-sectional and short-term follow-up results. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999 Spring; 7(2): 151-9
 19. MacFall JR, Payne ME, Provenzale JE, Krishnan KR. MacFall JR, Payne ME, Provenzale JE, Krishnan KR. Medial orbital frontal lesions in late-onset depression. *Biol Psychiatry* 2001 May 1; 49(9): 803-6
 20. Lai T, Payne ME, Byrum CE, Steffens DC, Krishnan KR. Reduction of orbital frontal cortex volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 2000 Nov 15; 48(10): 971-5
 21. Kumar A, Bilker W, Jin Z, Udupa J. Atrophy and high intensity lesions: complementary neurobiological mechanisms in late-life major depression. *Neuropsychopharmacology* 2000 Mar; 22(3): 264-74
 22. Kumar A, Jin Z, Bilker W, Udupa J, Gottlieb G. Late-onset minor and major depression: early evidence for common neuroanatomical substrates detected by

- using MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998 Jun 23; 95(13): 7654-8
23. Steffens DC, Byrum CE, McQuoid DR, Greenberg DL, Payne ME, Blitchington TF, MacFall JR, Krishnan KR. Hippocampal volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 2000 Aug 15; 48(4): 301-9
 24. Ashtari M, Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Hu J, Wu H, Patel M, Aupperle P, Pollack S. Hippocampal/amygdala volumes in geriatric depression. *Psychol Med* 1999 May; 29(3): 629-38
 25. Hsieh MH, McQuoid DR, Levy RM, Payne ME, MacFall JR, Steffens DC. Hippocampal volume and antidepressant response in geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002 Jun; 17(6): 519-25
 26. Navarro V, Gasto C, Lomena F, Mateos JJ, Marcos T, Portella MJ. Normalization of frontal cerebral perfusion in remitted elderly major depression: a 12-month follow-up SPECT study. *Neuroimage* 2002 Jul; 16(3 Pt 1): 781-7
 27. Navarro V, Gasto C, Lomena F, Mateos JJ, Marcos T. Navarro V, Gasto C, Lomena F, Mateos JJ, Marcos T. Frontal cerebral perfusion dysfunction in elderly late-onset major depression assessed by 99mTc-HMPAO SPECT. *Neuroimage* 2001 Jul; 14(1 Pt 1): 202-5
 28. Ebmeier KP, Glabus MF, Prentice N, Ryman A, Goodwin GM. A voxel-based analysis of cerebral perfusion in dementia and depression of old age. *Neuroimage* 1998 Apr; 7(3): 199-208
 29. Motomura E, Inui K, Nakase S, Hamanaka K, Okazaki Y. Late-onset depression: can EEG abnormalities help in clinical sub-typing? *J Affect Disord* 2002 Feb; 68(1): 73-9
 30. Dahabra S, Ashton CH, Bahrainian M, Britton PG, Ferrier IN, McAllister VA, Marsh VR, Moore PB. Structural and functional abnormalities in elderly patients clinically recovered from early- and late-onset depression. *Biol Psychiatry* 1998 Jul 1; 44(1): 34-46
 31. Lai TJ, Payne ME, Byrum C, Steffens DC, Krishnan KR. Reduction of orbital frontal cortex volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 2000 48: 971-5
 32. Taylor WD, Steffens DC, McQuoid DR, Payne ME, Lee S-H, Lai T-J, Krishnan, KRR. Smaller orbital frontal cortex volumes associated with functional disability in depressed elders. *Biol Psychiatry* 2003 53: 144-9
 33. Lee SH, Payne ME, McQuoid DR, Steffens DC, Lai TJ, Krishnan KR. Subcortical lesions and orbitofrontal cortex volumes in geriatric depressed subjects. *Biol Psychiatry*. 2003 54: 529-33
 34. Wainwright NW, Surtees PG. Childhood adversity, gender and depression over the life-course. *J Affect Disord* 2002 Oct; 72(1): 33-44
 35. Devanand DP, Kim MK, Paykina N, Sackeim HA. Adverse life events in elderly

- patients with major depression or dysthymic disorder and in healthy-control subjects. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002 May-Jun; 10(3): 265-74
36. Oldehinkel AJ, Bouhuys AL, Brilman EI, Ormel J. Functional disability and neuroticism as predictors of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001 Summer; 9(3): 241-8
 37. Sato T, Sakado K, Uehara T, Narita T, Hirano S. Personality disorder comorbidity in early-onset versus late-onset major depression in Japan. *J Nerv Ment Dis* 1999 Apr; 187(4): 237-42
 38. Devanand DP. Comorbid psychiatric disorders in late life depression. *Biol Psychiatry* 2002 Aug 1; 52(3): 236-42
 39. Hays JC, Krishnan KR, George LK, Blazer DG. Age of first onset of bipolar disorder: demographic, family history, and psychosocial correlates. *Depress Anxiety* 1998; 7(2): 76-82
 40. Miller MD, Lenze EJ, Dew MA, Whyte E, Weber E, Begley AE, Reynolds CF 3rd. Effect of cerebrovascular risk factors on depression treatment outcome in later life. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002 Sep-Oct; 10(5): 592-8
 41. Yamashita H, Fujikawa T, Yanai I, Morinobu S, Yamawaki S. Clinical features and treatment response of patients with major depression and silent cerebral infarction. *Neuropsychobiology* 2001; 44(4): 176-82
 42. Ormel J, Oldehinkel AJ, Brilman EI. The interplay and etiological continuity of neuroticism, difficulties, and life events in the etiology of major and subsyndromal, first and recurrent depressive episodes in later life. *Am J Psychiatry* 2001 Jun; 158(6): 885-91
 43. Jhingan HP, Sagar R, Pandey RM. Prognosis of late-onset depression in the elderly: a study from India. *Int Psychogeriatr* 2001 Mar; 13(1):51-61
 44. Baldwin RC, Walker S, Simpson SW, Jackson A, Burns A. The prognostic significance of abnormalities seen on magnetic resonance imaging in late life depression: clinical outcome, mortality and progression to dementia at three years. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000 Dec; 15(12): 1097-104
 45. Connor TJ, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci* 1998; 62(7): 583-606
 46. Anisman H, Merali Z. Cytokines, stress and depressive illness: brain-immune interactions. *Annals of Medicine*. 2003; 35(1): 2-11
 47. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Ranjan R, Desnyder R. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *Journal of Affective Disorders* 1995; 34: 301-9
 48. Maes M, Wauters A, Neels H, Scharpe S, Gastel AV, Hondt PD, Peeters D, Cosyns

- P, Desnyder R. Total serum protein and serum protein fractions in depression: relationships to depressive symptoms and glucocorticoid activity. *Journal of Affective Disorders* 1995; 34: 61-9
49. Nunes SO, Reiche EM, Morimoto HK, Mastsuo T, Itano EN, Xavier EC, Yamachita CM, Vieira VR, Menoli AV, Silva SS, Costa FB, Reiche FV, Silva FL, Kaminami MS. Immune and hormonal activity in adults suffering from depression. *Brazilian Journal of Medical & Biological Research*. 2002; 35(5): 581-7
50. Munford RS. Statins and the acute-phase response. *N Engl J Med* 2001; 344: 2016-8
51. Tiemeier H, Hofman A, van Yuijl HR, Kiliaan AJ, Meijer J, Breteler MM. Inflammatory proteins and depression in the elderly. *Epidemiology* 2003; 14(1): 103-7
52. Sluzewska A, Rybakowski J, Sobieska M, Wiktorowicz K (in press) Concentration and microheterogeneity glycoforms of alpha-1-acid glycoprotein in major depressive disorders. *J Affect. Disord* 1996; 39(2):149-55
53. Butters MA, Becker JT, Nebes RD, Zmuda MD, Mulsant BH, Pollock BG, Reynolds CF. Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 1949-54.