

目錄：

（一） 前言	1
（二） 研究目的	2
（三） 研究方法	2
（四） 研究結果	5
（五） 討論	8
（六） 參考文獻	8
（七） 計畫成果自評	10

（一） 前言：

平均每四十個成人中，即有一位因強迫症 (Obsessive Compulsive Disorder, OCD) 造成重大失能及痛苦，其終身盛行率約為 2-3% (Weissman et al., 1994)，全球疾病負擔名列第十 (Lopez and Murray, 1998)。

血清素回收抑制劑 (serotonin reuptake inhibitors, SRIs) 是目前治療強迫症的首選藥物；仍舊有高達 40 - 60% 的患者對 SRIs 的療效不彰 (Greist 1995, Kobak 1998)，而且至臨床療效出現耗時費日，往往需要用藥十週以上 (Greist and Jefferson 1998)

雖然血清素回收抑制劑 (Serotonin reuptake inhibitors, SRIs) 是目前治療強迫症的首選藥物，仍有高達 40 - 60% 患者的強迫症狀對現有藥物治

療的療效不彰。

神經影像學、家族基因研究及強迫症動物模式顯示大腦皮質-紋狀體及視丘迴路的麩氨酸傳導路徑功能失調與強迫症的相關性。

(二) 研究目的：

N-methylglycine (sarcosine) 是一種內生性的甘氨酸運輸子抑制劑 (Glycine transporter I inhibitor)，作用在麩氨酸神經聯會 (glutamatergic synapses) 調節 NMDA 受體的神經傳導。本研究在探討 sarcosine 是否能改善強迫症症狀。

(三) 研究方法：

此先驅開放性研究中，我們使用 sarcosine 治療強迫症患者。起始劑量每日 1000mg，增加至每日 2000mg 共治療十週。以耶魯布朗強迫量表、漢氏焦慮量表、漢氏憂鬱量表及臨床整體印象評估臨床症狀改變。

96年9月至97年8月

中國醫藥大學附醫精神科門診強迫症患者

17名	(女性6名, 男性11名)	初診
34名	(女性9名, 男性25名)	複診

篩檢符合DSM-IV 強迫症診斷, 年齡介於18-65歲, 病程持續達到六個月以上

1. Y-BOCS scoring ≥ 16
2. CGI-Severity ≥ 2
3. 明顯干擾日常活動 (Y-BOCS第1或6項 ≥ 2)
4. 干擾工作或學業 (Y-BOCS第2或7項 ≥ 2)

排除標準：

- 中重度憂鬱症：HAM-D- \geq 17
- 明顯自殺意念或危險者
- 嚴重的人格障礙疾患、精神分裂病、雙極性情感性精神病、妄想病、物質濫用、酒精依賴、器質性心智疾患或失智症
- 懷孕或哺乳婦女
- 研究者判斷其他臨床狀況

27名（女性8名，男性19名）

研究者徵詢患者參與研究意願

獲得患者簽署同意書

未曾用藥患者	曾服用SRIs,目前停用 \geq 4週者	目前使用SRIs 已持續治療 \geq 12週, 且劑量固定 \geq 4週者
Sarcosine 1000mg/day ，一週後 2000mg/day至十週		
3名 (1名退出)	4名	6名 (1名因頭痛退出)

(四) 研究結果：

Table. 1 Clinical Characteristics of Patients with OCD Treated with sarcosine monotherapy or Addition to SRI

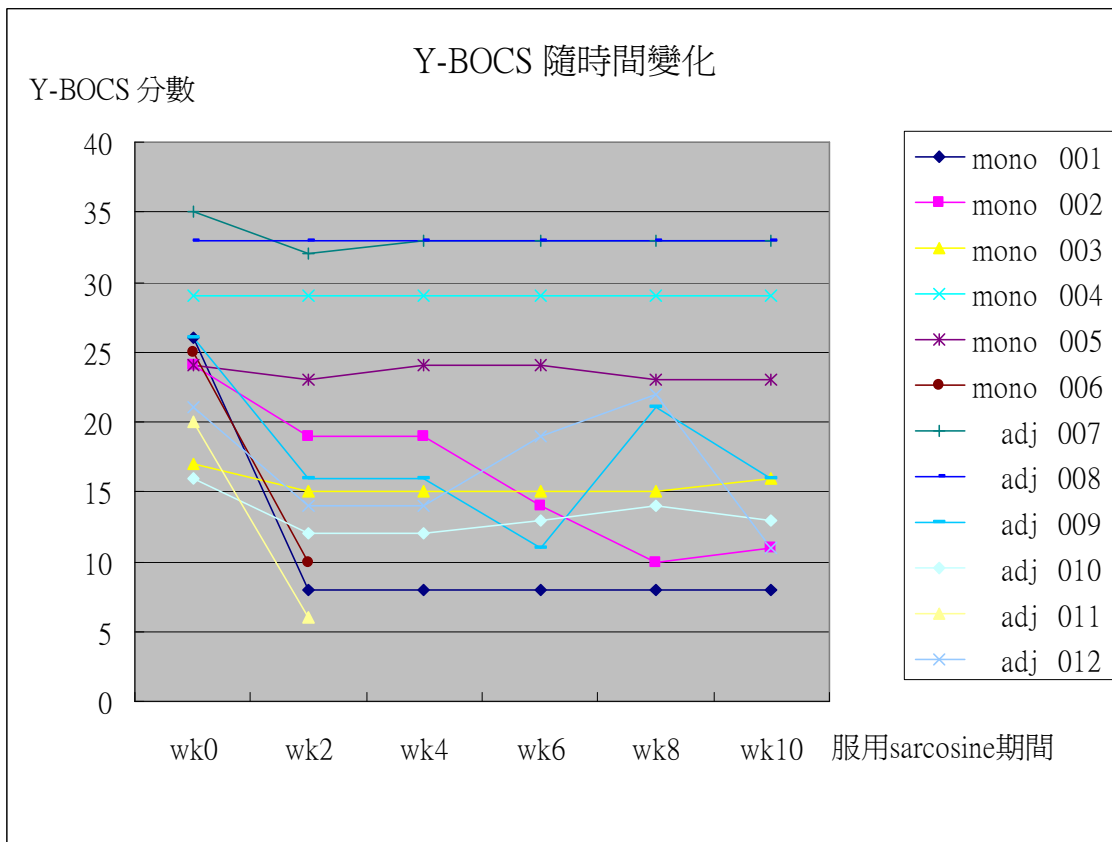
Patient No./ Age(y)/Sex/	Age at onset	Duraior (year)	Types of symptoms	Comorbid Diagnoses	Psychiatric Family History
001/ 31/ M	28	3	反覆確認，怕污染，神奇意念，儀式化清洗整理	None	OCD
002/ 22/ M	15	7	強迫碰觸，計算，重複檢查，反覆心象確認，	MDD	?
003/ 24/ M	18	6	怕被傳染病菌，怕污染，怕銳物，反覆檢查	None	?
004/ 34/ M	23	11	精確，病態懷疑，過度良知和邏輯，儀式化行爲	Dysthymia	OCD
005/ 21/ M	13	8	病態懷疑，重複，身體感覺，強迫性碰觸，	None	?
006/ 25/ M	17	8	病態懷疑，	Dysthymia	?
007/ 30/ M	11	19	怕髒，怕傳染，儀式化清洗	Dysthymia, alcc?	
008/ 62/ M	25	37	神奇意念，儀式化行爲	None	?
009/ 35/ F	30	5	強迫性踢、抓及拍打，強迫性走路重踩	MDD,tic	Tic, Mood , alcohol
010/ 34/ M	17	17	色彩反覆視覺確認，病態懷疑，反覆確認，重複檢查	MDD	Dementia
011/ 20/ M	16	4	病態懷疑，身體感覺	Dysthymia	OCD
012/ 34/ M	15	14	病態懷疑，反覆確認，重複檢查	MDD , schizop	schizophrenia

十二名完成試驗之受試者包括單獨服用 sarcosine 者六名（四名曾用過血清素回收抑制劑，兩名從未用過藥物治療），sarcosine 合併使用中的 SRIs 者六名。研究個案群為中至高嚴重度強迫症患者。sarcosine 對未曾用過任何藥物治療的兩名個案有明顯療效，且症狀在用藥兩週內即有明顯改善（圖一，mono-001, mono-002）。在曾使用過 SRI 之四位患者：一位停用 SRIs 八週以上之患者有明顯療效，且症狀在用藥四週內即有明顯改善（圖一，mono- 006）；三位無明顯療效（圖一，mono-003-5）。

在維持 SRIs 治療之個案，sarcosine 之療效則不一致：併用血清素回收抑制劑頑抗型(SRIs-refractory)個案中，一位在服用一週內強迫症

狀達緩解 (adj-011)；兩位併 SRI 治療個案在用藥兩週內強迫症狀即
 有明顯改善，但分別在 sarcosine 劑量增加和減少兩週後症狀惡化
 (adj-009, adj-012)、在減量後症狀繼續改善 (adj-012)；另兩位對
 sarcosine 無明顯療效 (adj-007, adj-008)。

Table 2.



表二. Treatment Data of Patients with OCD on sarcosine monotherapy or as adjunct to SRIs

Pt No.	No. of Previous Medication trials	Previous Courses of SRI trials and Augmentations	Current SRI	Daily Dose	Concomittent Medication	CGI Treatment Response	Y-BOC		HAM-D		HAM-A Scores
							scores	Pre scores	Post scores	Pre Scores	
1	0	x	x	0	x	3-->0	26	8	7	4	14
2	0	x	x	0	x	3-->1	24	11	16	9	22
3	1	sertraline 50mg	x	0	x	3-->3	17	16	8	7	18
4	1	fluoxetine 60mg	x	0	x	5-->5	29	29	12	12	19
5	2	fluoxetine 40mg, paroxetine 40mg	x	0	x	4-->4	24	23	10	10	16
6	1	fluoxetine 20mg	x	0	x	4-->1	25	10			
7	2	sertraline 200mg	sertraline	200	Risperidone 1mg/d	5-->5	35	33	15	13	20
8	3	sertraline 200mg	fluoxetine	80	x	5-->5	33	33	7	7	14
9	1	venlafaxine 150mg, fluoxetine 60mg	fluoxetine	40	x	4-->2->4	26	16	13	10	19
10	4	clomipramine 100mg, amitriptyline 125mg, Imipramine 60mg and olanzapine 10mg	Imipramine	100	valproic acid 600mg	3-->2	16	13	13	8	13
11	2	fluoxetine 60mg, escitalopram 20mg	escitalopram	20	x	3-->0	21	3			
12	3	fluoxetine 60mg, sertraline 100mg, paroxetine 40mg	paroxetine	40	clozapine 100mg	3 --> 1	21	11	10	8	22

(五) 討論：

本研究初步發現：(1)sarcosine 2000mg/day 對未曾用藥治療之強迫症患者療效顯著，可能在服用 1000mg/day 時，亦即開始用藥兩週內即迅速產生療效，而且患者之焦慮症狀評分及整體功能評分有明顯改善。(2) sarcosine 2000mg/day 對某併有抽動症之強迫症患者的強迫行為(觸摸和拍打)有明顯療效，但在試驗期間減用 sarcosine 則症狀惡化。(3)併用 sarcosine 2000mg/day 予正在服用 SRI 之兩位 SRIs 頑抗型強迫症患者並無額外療效，但是對另一位服用 imipramine 100mg/day 併 valproic acid 600mg/day 中度強迫症患者 YBOC 評分有 19%改善。(4)三位曾經服用過 SRIs，進入研究前已停用 SRIs 四週以上之個案，sarcosine 2000mg/day 服用十週並無明顯療效。

是否「未曾暴露在 SRIs 治療」是對 sarcosine 產生療效之預測因子尚待進一步研究。我們原本假設 sarcosine 與 SRIs 有不同作用機轉，預期 sarcosine 可能對 SRIs 頑抗型之強迫症患者可能會有進一步療效，初步結果卻顯示對 SRIs 頑抗型強迫症患者無明顯療效。特別的是，未曾用過 SRIs 者在試驗開始前 2 週即出現明顯療效(兩位個案自陳，皆在開始服藥前三天即 1000/day 時有明顯改變)，這與一般強迫症患者必須服高劑量 SRIs 達八至十週才能確知是否有療效(Greist and Jefferson 1998)有極大差異。雖然必須考慮是否為安慰劑效果，但兩位個案病程皆超過六個月、且進入研究符合病情為中等以上嚴重度；而過去對強迫症藥物治療研究顯示安慰劑效果並不顯著，所以值得設計雙盲對照研究來比較 sarcosine 和 SRI 的臨床療效。另一位 Y-BOCS 改善超過 35%之個案(編號 8)亦在前二至四週內即有明顯改變。未來的研究設計可以考慮以彈性劑量增加(flexible dosing)方式，視臨床改善狀況決定每兩週調升或維持 sarcosine 劑量；或許在頑抗型患者，劑量必須比開放性研究所使用之 2000mg/day 增加至 3000 mg/day。未來可以進行雙盲對照研究比較 sarcosine 與 SRIs 的療效，並收集個案週邊血液測試其基因型和治療前後基因表現、並結合神經影像學研究，以進一步了解麩氨酸神經傳導在強迫症之致病因與治療的意義。

(六) 參考文獻：

Arnold PD, Rosenberg DR, Mundo E, Tharmalingam S, Kennedy JL, Richter MA. Association of a glutamate (NMDA) subunit receptor gene (GRIN2B) with obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;174(4):530-8

Baxter LR, Jr, Schwartz JM, Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ, Guze BH, et al. Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988;145(12):1560-3.

Bolton J, Moore GJ, MacMillan S, Stewart CM, Rosenberg DR. Case study: Caudate glutamatergic changes with paroxetine persist after medication discontinuation in pediatric OCD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(8):903-6.

Denys D, de Geus F, van Megen HJ, Westenberg HG. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine addition in patients with obsessive-compulsive disorder refractory to serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 2004;65(8):1040-8.

Dickel DE, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, Wu X, Fischer DJ, Van Etten-Lee M, et al. Association testing of the positional and functional candidate gene SLC1A1/EAAC1 in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(7):778-85.

Lane HY, Liu YC, Huang CL, Chang YC, Liao CH, Perng CH, Tsai GE. Sarcosine (N-Methylglycine) Treatment for Acute Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind Study. *Biol Psychiatry*. 2008 Jan 1;63(1):9-12

Nestadt G, Lan T, Samuels J, Riddle M, Bienvenu OJ 3rd, Liang KY, Hoehn-Saric R, Cullen B, Grados M, Beaty TH, Shugart YY. Complex segregation analysis provides compelling evidence for a major gene underlying obsessive-compulsive disorder and for heterogeneity by sex. *Am J Hum Genet*. 2000; 67(6):1611-6

Rosenberg DR, Hanna GL. Genetic and imaging strategies in obsessive-compulsive disorder: Potential implications for treatment development. *Biol Psychiatry* 2000;48(12):1210-22.

Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;(35)(35):26-37.

Tang HS, Hung CC, Chen KY, Chen CC Reliability and validity of the Chinese version of the Yale-Brown obsessive compulsive scale (Y-BOCS). *Taiwanese J of Psychiatry* 2006;20(4): 279-289

Tsai G, Lane HY, Yang P, Chong MY, Lange N. Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;55(5):452-6.

Welch JM, Lu J, Rodriguiz RM, Trotta NC, Peca J, Ding JD, Feliciano C, Chen M, Adams JP, Luo J, Dudek SM, Weinberg RJ, Calakos N, Wetsel WC, Feng G. Cortico-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature*. 2007 Aug 23;448(7156):894-900

Zarate CA, Du J, Quiroz J, Gray NA, Denicoff KD, Singh J, Charney DS, Manji HK. Regulation of cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of mood disorders: role of the glutamatergic system. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 ;1003:273-91

(七) 計畫成果自評：

- (1) 原本預計為三年計畫，一年收案進度尚可，但未能達到進行有意義之統計所需個案數。
- (2) 通過與台北市立聯合醫院收案，應該能在兩年內完成原本三年計畫收案
- (3) 研究成果部份已發表於台灣生物精神醫學會 96 年學術研討會及台灣精神醫學會 97 年年會。