



中國醫藥大學
醫學研究所
碩士學位論文

以 N-甲基甘氨酸治療強迫症之先驅研究

N-methylglycine treatment of Obsessive Compulsive Disorder
— a pilot study

指導教授：藍先元 副教授

研究生：吳博倫

中華民國九十六年七月

致 謝

感謝我的妻子明鈺在這些日子幫我打理內外，讓我無後顧之憂地投入臨床與研究工作。女兒昕悅的出生讓我感受到生命的神奇，使我在面對患者與家屬時有更深切的同理。謝謝爸爸、媽媽、岳父、岳母、大姐、姊夫、君黎、韻玲、年煜及浩亮，你們在精神與實質上予以我最大的撫慰與支持。謝謝藍『醫師』（這是我最習慣的稱謂）的信任與適時的督促，讓我在踟躕之際完成階段性任務。謝謝怡菁、碧珍，以及各位因為我門診經常性逾時而延後下班的同仁，沒有你們的耐心與犧牲我一個人是辦不到的。最後要感謝的是過去到現在並肩作戰的個案與家屬，你們面對困境的歷程與勇氣拓展了我的視野，教我對人類心智與行為的奧妙更懷崇敬。

2007年7月30日

摘要

研究背景：

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。神經影像學及基因研究顯示大腦皮質-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。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。

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。

研究結果：

九名完成試驗之受試者包括單獨服用 sarcosine 者五名（三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 者四名。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。在使用過或維持 SRIs 治療之個案，sarcosine 之療效則不一致：併用 SRIs 治療四位中，兩位血清素回收抑制劑頑抗型(SRIs-refractory)個案對 sarcosine 無明顯療效；另一位併 SRI 治療個案在用藥兩週內強迫症狀即有明顯改善，但在服藥劑量減少兩週後症狀惡化。

結論：

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。

關鍵字：

強迫症, N-methylglycine(sarcosine), 麩氨酸(glutamate),
N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA-R), 第一型甘氨酸運輸子
(glycine transporter-1)

Abstract

Background : Although serotonin reuptake inhibitors (SRIs) are the medications of choice for obsessive compulsive disorder (OCD), only 40-60% of patients respond to a single trial of any of these agents.

Usually, the maximum response is only partial. Hyperactivity in cortico–striatal -thalamic circuits of the brain in patients with OCD may be due to an imbalance between tonic and phasic glutamatergic release in striato-pallidal pathways. The associations of glutamatergic transmission with OCD had been implicated by evidences from families’ studies with genomic scan and genetic polymorphism studies on N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA-R) subunits. N-methylglycine (sarcosine) is an endogenous antagonist of glycine transporter-1, which potentiates glycine's action on NMDA-R glycine site. In this open label study, we investigated the efficacy of sarcosine in treatment of OCD.

Method : Nine psychiatric outpatients aged between 20 and 63 with a primary diagnosis of OCD had completed 10 weeks’ treatment with sarcosine. Five of them received sarcosine as mono-therapy and 4 of them as an adjuvant to their current SRIs therapies. Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), and Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) scores were obtained biweekly.

Result: Y-BOCS scores improved significantly over time in two drug-naïve patients and a patient with combination treatment. There was no significant improvement in Y-BOCS scores in patients who failed more than 2 standard treatments with SRIs. For responders, the time intervals to achieve criteria of response (more than 35% decrease of

Y-BOCS scores) were within 2 weeks of sarcosine treatment at relatively low dose.

Conclusion: In the future, double blind, placebo controlled trials comparing the clinical efficacies between sarcosine and an SRI, in combination with genetic studies focusing on the glutamatergic neurotransmission, is suggested.

Keywords: obsessive compulsive disorder (OCD), N-methylglycine(sarcosine), glutamate, N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA-R), glycine transporter-1



目錄

第一章 前言	1
第一節 研究背景	1
(一) 強迫症造成的問題以及醫療保健的重要性	1
(二) 強迫症的臨床表現呈現異質性	2
(三) 強迫症藥物治療遭遇的困境與發展需求	3
(四) 強迫症的異質性與藥物療效的預測因子	5
(五) 麩氨酸神經傳導(Glutamatergic Neurotransmission) 於強迫症扮演的角色	6
(六) 是否能調節 NMDA-R 神經傳導來治療強迫症	10
第二節 研究目的	11
第二章 研究方法	12
第一節 研究對象及工具	12
(一) 評量工具	13
(二) 收案標準	15
(三) 排除標準	16
第二節 研究設計	17
(一) 評估項目	17

(二)給藥治療方式	18
第三章 研究結果	19
第四章 討論	23
第一節 結果討論	23
第二節 研究限制	27
(一)研究設計與方法	27
(二)研究用藥	29
第五章 結論	30
參考文獻	31
圖表目錄	
表、一	41
表、二	42
圖、一	43
附錄	44



第一章 前言

第一節 研究背景

(一) 強迫症造成的問題以及醫療保健的重要性

強迫症 (Obsessive compulsive disorder, OCD) 是一種對個人與家庭造成沉重困擾的慢性精神疾患。流行病學研究顯示其終身盛行率約為 2-3% (Weissman et al., 1994)。雖然其不比憂鬱症常見，卻幾近兩倍於恐慌症與精神分裂症 (Rasmussen and Eisen, 1994)。比起一般人，強迫症患者較常沒有伴侶、有較高離婚或婚姻問題 (Hollander et al., 1997)，也表現社會退縮傾向。患者的家庭在許多方面的功能，例如家務、日常活動以及人際關係和家庭經濟上有很大損失。它在全球疾病負擔名列第十 (Lopez and Murray, 1998)，其症狀與失能往往影響終生。

強迫症患者常有其他共病 (comorbidity)。常見的是憂鬱症 (major depression)、社交畏懼症 (social phobia)、恐慌症 (panic disorder) 以及物質濫用 (Rasmussen and Eisen, 1994)。雖然妥瑞氏症 (Tourette's syndrome)、飲食疾患 (eating disorders)、拔毛症 (trichotillomania) 以及身體

變形症(body dysmorphic disorder)亦與強迫症有關(Pigott et al., 1994; Hollander et al., 1996)，其中仍以憂鬱症最為常見，估計有 30% 到 60%強迫症患者達到診斷準則(Pigott et al., 1994; Rasmussen and Eisen, 1994)。

(二) 強迫症的臨床表現呈現異質性

強迫症的個案存有強迫思想 (obsessions)，強迫行為 (compulsions)或兩者同時都有。強迫性思想是指不斷重現而持續的意念、衝動或感受。強迫性行為則是指某些具有目的的重複動作，患者被驅使對強迫性思想作反應或是依據某些僵化規則來行動。最常見的強迫性思想包括「怕污染」，「病態的懷疑」，「身體有關的感受」，「要求對稱或秩序」，「攻擊或暴力」，「不道德或性 (sexual)」等其他主題。一般常見的強迫行為則有「檢查」，「清洗」，「清點」，「需要詢問來確認、告解」，「對稱和精確」，以及「蒐存 (hoarding)」 (Rasmussen and Eisen, 1994; Sasson et al., 1997)。

早期的研究大多把強迫症視為單一疾病實體 (disease entity) (Bannon et al., 2002)。臨床上個案的症狀卻往往混合出現，純粹出現單一症狀的個案並不常見—例如僅有清洗行為的個案；或是僅有強迫思想而沒有強迫行為的個案等。某些

研究使用因子分析 (factor analysis) 把上述症狀分為3到5個症狀群，包括：(1) 攻擊及身體相關的強迫思想伴隨檢查的強迫行為。(2) 對稱和精確的想法 伴隨計數以及安置與順序等儀式行為。(3) 擔心污染與疾病而伴隨清洗的強迫行為。(4) 儲存和蒐集的強迫行為。(5) 性和宗教的強迫思想(Baer, 1994; Leckman et al., 1997; Mataix-Cols et al., 1999)。

證據顯示這些症狀群有著不同的基因傳遞(Grado et al., 2001)、共病性(Hana et al., 2005)以及對藥物治療的反應。這顯示了強迫症的異質性 (heterogeneous) 與複雜性，也反映在研究者所提出各類對強迫症的原因的假設(McDougle et al., 1990)。對強迫症的神經生物學基礎的瞭解經由神經解剖 (Baxter et al., 2003)，神經藥理學 (Zohar and Insel, 1987)，神經生理學(Savage et al., 1994)，動物行為與演化學 (MacLean, 1978; Baxter, 2003)，以及神經影像學 (Baxter et al., 1988; Baxter, 1992; Baxter et al., 1996; Saxena et al., 1998; Saxena and Rauch, 2000; Saxena et al., 2004; Pujo et al., 2004; Maltby et al., 2005) 的研究，正逐步累積中。

(三) 強迫症藥物治療遭遇的困境與發展需求

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，仍舊有高達 40–60% 的患者對

SRI 的療效不彰 (Greist et al., 1995; Kobak et al., 1998)，而且某些患者症狀無法完全緩解(Goodman, 1999)。等待出現臨床療效亦耗時費日，往往需要用藥到達十週以上才能確定某特定藥物是否有效(Greist and Jefferson 1998)。

以增強血清素功能的藥物，像是鋰鹽 lithium (McDougle et al., 1991; Pigott et al., 1991)，buspirone (Pigott et al., 1992)，tryptophan (Mattes, 1986)，pindolol (Mundo et al., 1998)以及 clonazepam 對血清素回收抑制劑-頑抗型(SRI-refractory)患者作加強治療 (augmentation) 的各種雙盲研究顯示，病症並無明顯的改善(McDougle, 1997)。

依據強迫症的生物異質性觀點，McDougle 等人(1990)認為強迫症病理涉及了 5-HT(5-hydroxytryptophan)和 dopamine 兩者。以 dopamine receptor antagonist 併於 SRI 的加強療法對於併有類精神分裂人格疾患(schizotypal personality disorder)(McDougle et al.,1990) 或者併有慢性抽動症(chronic tic disorder)(McDougle et al.,1994)的強迫症患者較為有效。

用非典型抗精神病藥物對 SRI 頑抗型(refractory)患者作加強治療的研究:Saxena 等人(1996)以 risperidone 對 SRI-refractory

患者做加強治療的開放性研究顯示其有效且安全，但其療效受症狀亞群影響(Erzegovesi et al., 2005)。以 risperidone 對 SRI-refractory 做加強治療、雙盲安慰劑控制的研究中，有 50% 患者有臨床明顯改善（安慰劑組為 0%）（McDougle et al., 2000）。以 quetiapine 作加強治療的療效則無一致結論（Carey et al., 2005；Denys et al., 2004）。

(四) 強迫症的異質性與藥物療效的預測因子

與強迫症共病診斷有慢性抽動症(chronic tic disorder)這一亞群，在臨床上除了使用SRI以外，合併使用抗精神病藥有較佳療效（McDougle et al., 1994）。有蒐存症狀(hoarding syndrome)的強迫症患者，其腦血糖代謝型態與非蒐存行為強迫症患者或一般控制組有所不同。可能表示這是個獨特的強迫症亞群；其對藥物治療反應不佳可能與扣帶皮質活性較低有關（Saxena et al., 2004）。雖然不是所有影像學的研究結果都趨於一致，但是大部分的數據顯示強迫症患者在眶額皮質(orbitofrontal cortex)，前扣帶(anterior cingulate)，尾狀核(caudate nucleus)，以及視丘(thalamus)所屬的CST迴路(cortico-striato-thalamic circuits)有異常。而且這些區域的活性與強迫症的症狀有相關性。例如 orbitofrontal cortex的活性在治療前較控制組為高，而隨著治療

有反應而下降，又在症狀引發的情境下活性上昇。Caudate也呈現類似的情形。有些研究則指出右側的orbitofrontal 區域與強迫症的症狀或藥物治療的反應有關。對Anterior cingulate 雖然研究結果不一致，也有相當證據顯示與強迫症相關。(Saxena et al., 1998; Saxena and Rauch, 2000)

我們可以合理推論，不同強迫症狀的表現應該有不同的病理基礎；除了血清素與多巴胺系統，已有證據顯示麩氨酸系統亦可能涉及其中(詳見如下)。

(五) 麩氨酸神經傳導(Glutamatergic Neurotransmission)於強迫症扮演的角色

麩氨酸(Glutamate)屬於「刺激性氨基酸」(excitatory amino acid, EAA)，也是人腦中含量最豐富的氨基酸類神經遞質。其離子性受體(ionotropic receptors)中的亞型 N-methyl-D-aspartate Receptor (NMDA-R)，在記憶、學習上均扮演重要的角色。

A. 強迫症基因學的研究:

家族及雙胞胎研究顯示遺傳因素在強迫症致病因扮演重要角色:大規模家族控制研究顯示強迫症有家族聚集性(familial aggregation)(Pauls et al. 1995; Nestadt et al. 2000; Hana et al., 2005)，聚集風險達8.3%。而強迫症患者一等親手足罹病是一般

人四倍。異卵雙胞胎有47%-50%的強迫症共同罹病率，而同卵雙胞胎則高達80%-87%(Inouye et al., 1965 ; Carey, 1981)。

基因連鎖研究推論的易感對偶因子 (susceptibility alleles) 包含了血清素、 麩氨酸，以及多巴胺系統(Rosenberg and Hanna 2000)。Hana等人(2002)對早發性強迫症患者罹病手足所作的基因掃描分析(genome scan)顯示chromosome 9p24為可能連鎖區域(region of suggestive linkage)。Willour等人(2004)的研究亦有相同發現。已知chromosome 9p24區域中的SLC1A1基因在大腦皮質、紋狀體以及視丘等，與強迫症相關之CST迴路(cortico-striatal-thalamic circuits)有高度表現(Kanai et al., 2004)；而SLC1A1基因產物是「神經/上皮刺激性氨基酸運輸子」(neuronal/epithelial excitatory amino acid transporter , ECCA-1)。在腦部，ECCA-1對於維持glutamate胞外正常濃度及終止其作用具有關鍵性影響，促進有效率的麩氨酸神經傳遞(Shigeri et al., 2004)。

Arnold等人(2004)的遺傳研究顯示NMDA subunit receptor gene (GRIN2B)的5072T/G 變異型與強迫症的致病性有明顯相關。最近的研究顯示強迫症的遺傳性在男性與SLC1A1有明顯相關(Arnold et al., 2006; Dickel et al., 2006)。

B. 動物模式研究

強迫症有麩氨酸功能失調的間接證據包括基因轉殖動物模式顯示：妥瑞氏症(Tourette's syndrome)併強迫症行為涉及的神經迴路是由於cortical-limbic projection neurons的麩氨酸性輸出(glutamatergic output)至紋狀體的過度活化所激發(Nordstrom et al., 2002)。這與臨床報告的皮質高度活性、紋狀體的麩氨酸及紋狀體的抑制性多巴胺D2受體(striatal inhibitory D2 receptors)的增加，以及紋狀體反應性的減少是一致的(Nordstrom et al., 2002)。

C. 臨床研究

Rosenberg 等人(2004)發現未曾用藥之兒童強迫症患者其前扣帶迴麩氨酸濃度較正常控制組為低。Bolton (2001) 發現在兒童強迫症患者使用paroxetine治療十二週後，其尾狀核glutamate resonance有明顯改變。愈來愈多報告顯示強迫症與憂鬱症經過治療有療效後，其腦部麩氨酸狀態產生可逆性變化(Michael et al., 2003; Pfliderer et al., 2003; Rosenberg et al., 2000)。SRIs對NMDA-R的功能有明顯作用；其產生的療效可能是經由對麩氨酸系統的調節(Zarate et. al, 2002; Skolnick 1999)。在雙盲安慰劑控制研究中, D-cycloserine(某種NMDA

receptor partial agonist)併用於接受消除恐懼(fear-extinction)行為治療的懼高症(acrophobic)患者有明顯助益(Ressler et al., 2004)。以Riulzole作為頑抗性強迫症的加強治療的開放性研究顯示其具有明顯療效(Coric et al., 2005)。而riluzole的藥理作用機轉是透過調節麩氨酸神經傳導。以尼古丁作用劑(Nicotine agonist)或memantine對強迫症個案作加強治療產生之效果可能是經由促進麩氨酸神經傳導及對眶額葉(orbitofrontal cortex)至扣帶迴及紋狀體及視丘之迴路的麩氨酸神經傳導產生穩定作用(Pasquini et al., 2005, 2006)。

D. CST 迴路麩氨酸神經傳導失調假說

強迫症患者腦部的CST迴路有過度活化現象(Baxter, 1992, Breiter et al., 1996, Rauch et al., 1994 and Saxena and Rauch, 2000)。Saxena 等人(1998)認為這可能是striato-pallidal的直接和間接路徑(“direct” and “indirect” pathways)兩者的基調(tone)失去平衡所致。間接路徑的基調不足以抗衡直接路徑的驅動力，造成thalamus 與orbital cortex彼此間的激活不受抑制，以致出現強迫症狀。特別是在striatum，麩氨酸基態活性(tonic glutamatergic activity)對於壓力下產生的局勢性麩氨酸釋放(phasic stress-related glutamatergic release)具有抑制效果

(Keshavan 1999)。在 anterior cingulate cortex 的 tonic glutamatergic release 不足可能促使 striatum 的 phasic glutamatergic release 過度活化 (Rosenberg 2004)。SRIs 對強迫症的療效與 SRIs 能減少 ventromedial basal ganglia (direct pathway) 相對於 dorsolateral (indirect pathway) 的活性有關 (Baxter, 1996)。體外研究顯示，SRI 長期的使用在 lateral prefrontal cortex 和 ventral frontal paralimbic 的血清素調節有不同的效應 (el Mansari et al., 1995)。在 limbic tissues 的 5-HT_{2A} 受體能刺激 GABA interneuron，使之對傳至 ventral striatum 的 glutamatergic output 受到抑制。

(六) 是否能調節 NMDA-R 神經傳導來治療強迫症

過去對 NMDA-R 功能的研究主要在精神分裂症的病理機轉 (Faber, 1999)。NMDA-R 功能促進劑 (如：D-serine、N-methylglycine、D-cycloserine 等) 已被嘗試用作精神分裂症的輔助治療 (Tsai and Lane et al., 2004; Lane et al., 2005) 或單一治療 (Lane et al. in press)。活體研究亦顯示 glycine 或 D-serine 能選擇性地增加在 dorsolateral striatum 產生的 NMDA-R-EPSCs 電流 (Chapman et. al., 2003)。這些證據支持 NMDA-R 在不同腦區域的功能有所差異。麩氨酸刺激性輸入在 ventromedial 和 dorsolateral striatum 有不同的作用，其分別與 limbic 和 sensorimotor 的神經傳

遞過程有關。

麩氨酸對 NMDA-R 的活化必需有甘氨酸(glycine)結合在 NMDA-R 上的 glycine-binding site (GlyB)，作為麩氨酸的共同作用劑(co-agonist) (Thomson et al., 1989)。第一型甘氨酸運輸子 (glycine transporter-1, GlyT1) 在中樞神經元上的表現和分佈與 glutamate synapse 一致(Bergeron et al., 1998)。而 NMDA-R 周圍的 glycine 濃度是由神經膠細胞上的 GlyT1 所調節(Bergeron et al., 1998;Chen et al., 2003)。

N-methylglycine (sarcosine)，是一種內生性的甘氨酸運輸子抑制劑(endogenous GlyT1 inhiitor)，能促進 glycine 在 NMDA-R 上 GlyB 位置的作用(McBain et al., 1989; Bergeron et al., 1998)。已知其相當安全，且除了對精神分裂症活性、負性症狀有幫助外，還能改善精神分裂症患者常見的憂鬱症狀(Tsai and Lane, 2004; Lane et al., 2005)。

第二節 研究目的

過去對強迫症的藥物治療及研究主要集中在血清素系統的功能調節為主。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，仍然有近一半的患者僅對

其產生部分療效或者沒有療效。強迫症的症狀群為異質性，有著不同的基因傳遞、共病性，對不同作用機制藥物的治療反應亦有差別。神經影像學、流行病學及基因研究顯示麩氨酸傳導路徑功能失調與強迫症的相關性。目前對強迫症的研究缺乏作用在麩氨酸神經傳導的藥物。sarcosine 是一種內生性的甘氨酸運輸子抑制劑(GlyT1 inhibitor)，作用在麩氨酸神經聯會促進 NMDA-R 的神經傳導功能。本開放性的研究旨在初步探討以 sarcosine 治療強迫症的臨床療效，以評估進行較大規模研究之可行性。



第二章 研究方法

第一節 研究對象及工具

研究計劃通過中國醫藥大學附設醫院人體試驗委員會同意後，於中國醫藥大學附設醫院精神科以門診方式進行收案。在個案簽署同意書前，我們對研究流程、參與人體試驗可能帶來的效益或傷害，以及個案的權益進行充分告知。

(一) 評量工具：

1. 中文版耶魯布朗強迫量表(the Chinese version of the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Y-BOCS)

本量表是由Goodman等人(1989)發展，廣泛應用於臨床和研究來偵測患者強迫症嚴重程度與接受治療改變狀況。強迫意念(obsessions)與強迫行為(compulsions)是被分別測量，但不考慮強迫症狀之類型表現。由臨床工作者計分，共十個項目，每項計分由0分(無症狀)至4分(極度嚴重症狀)。得分0至7分為未達臨床診斷(subclinical)，8至15分為輕度(mild)，16至23分為中度(moderate)，24至31分為重度(severe)，32至40分為極重度(extreme)。中文版量表的評分者信度為0.99；內部一致性信度Cronbach's $\alpha=0.83$ (Tang et al., 2006)。

2. 臨床整體印象 - 改善表 (Clinical Global Impression-Improvement Scale, CGI-IS)

本量表 (NIH, 1976) 用於評估精神病患者臨床狀況，特別是患者的功能。依據的是醫師過往經驗對患者接受評估時的狀況做評分。整體改善狀況從1至7分(1=改善非常多，2=改善多，3= 輕微改善，4=沒有改善或惡化，5=輕微惡化，6=惡化多7=惡化非常多)。

3. 漢氏憂鬱症量表 (Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D)

應用於臨床和研究最廣泛的憂鬱症量表之一，由Hamilton等人(1960)發展。由臨床工作者進行評估，內容包括「情緒低落」、「失眠」、「激躁」、「焦慮」、「體重下降」等，共計21項。記分是以前17項為主，第18至21項提供其他與憂鬱症相關之訊息，例如是否有妄想。其中嚴重程度評分有八項介於0至2分 (0=無，1=不確定或極微，2=確定有)，九項介於0至4分 (0=無，1=不確定或極微，2=輕微，3=中等，4=嚴重)。得分大於等於11分一般認為有臨床憂鬱症，大於等於17分為中度以上憂鬱症。

4. 漢氏焦慮量表 (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A)

應用於臨床和研究最廣泛的焦慮症量表之一，由Hamilton等人(1960)發展。由臨床工作者進行評估，內容包括「焦慮情緒」、「緊繃」、「恐懼」、「失眠」、「專注記憶」、「憂鬱情緒」、各系統性身體症狀(第七至第十三項)、「行為」，共計十四項。嚴重程度評分介於0至4分(0=無；1=不確定是
否有，或者比平常稍微明顯；2=症狀的存在尚能在掌控中，而且不會影響生活)。得分小於17分為輕度，18至24分為輕
中度，25至30分為中重度。

(二). 收案標準：

1. 符合美國精神醫學會精神疾病診斷與統計手冊第四版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition, DSM-IV) 之強迫症 (Obsessive Compulsive Disorder) (附錄一，第44頁)；由精神專科醫師依Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) (American Psychiatric Association, 1994) 進行評估。
2. 年齡介於18-65歲 (包含十八及六十五歲)
3. 於進入研究時病程持續達到六個月以上
4. 強迫症症狀嚴重度中度以上：

- a. Y-BOCS評分 ≥ 16 分者 且
 - b. CGI-Severity評分 ≥ 2 分;
 - c. 明顯干擾日常活動 (Y-BOCS第一或第六項分數 ≥ 2);
 - d. 干擾職業或學業功能 (Y-BOCS第二或第七項分數 ≥ 2)
5. 若目前未服用SSRI，必須符合:
- a. 進入研究前已停用4週以上; 或者
 - b. 從未服用過SSRI.
6. 若目前在服用SSRI，必須符合:
已持續治療 ≥ 12 週,且劑量固定 ≥ 4 週
7. 疾病史上無其他明顯的系統性身體疾患,而且理學檢查與一般實驗室檢驗指標在正常範圍內
8. 有能力了解對研究之完整解釋、且願簽署同意書者

(三) 排除標準：中重度憂鬱症：

1. 進入研究時之漢氏憂鬱症量表總分在17分以上(HAM-D- ≥ 17)
2. 篩檢發現有明顯自殺意念或危險者
3. 曾接受前囊anterior capsule切除 (capsulotomy)或扣帶迴切除(cingulotomy)手術者

4. 精神科專科醫師以SCID診斷準則評估有嚴重的人格障礙疾患、精神分裂病、雙極情感性精神病、妄想病、物質濫用、酒精依賴、器質性心智疾患或失智症
5. 鏈球菌感染相關之兒童自體免疫神經精神疾患(pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections, PANDAS)
6. 目前接受認知行為心理治療中
7. 臨床上由研究者判斷，其生理疾病包括心血管、肝臟、腎臟、肺臟、神經系統或其他醫學狀況會干擾研究之執行或詮釋性、或研究過程可能使患者有風險。
8. 懷孕或哺乳婦女

第二節 研究設計

(一) 評估項目：

1. 蒐集患者之基本資料：包括人口學資料、家族史（包括精神疾患、抽動症病史）及疾病史（包括強迫症發作之年齡、病程、藥物史）
2. 收案前以SCID會談評估患者有否共病之精神疾患
3. 記錄患者臨床強迫症狀表現類別
4. 評估強迫症嚴重度：患者在進入研究第0週及第2, 4, 6, 8,

10週接受Y-BOCS強迫症狀嚴重程度評估

5. 評估憂鬱症嚴重度：患者在進入研究第0週及第2, 4, 6, 8, 10週末接受HAM-D憂鬱症狀嚴重程度評估，
6. 評估評估臨床整體改善程度：患者在進入研究第0週以及第10週末接受CGI-Severity Scale評估。
7. 主要療效的評估依據：Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale(Y-BOCS)和Clinical Global Impressions-Improvement scale(CGI-IS)治療前後評分的改變。「經治療後有療效反應」定義為：持續治療十週後Y-BOCS量表評分改變達到 $\geq 35\%$ (Holland, 1997)，以及CGI-Improvement Scale評分為"改善非常多 (very much improved)"或"改善很多 (much improved)"。

(二)給藥治療方式

自第一週予以受試者sarcosine (500mg/Cap)早、晚各服用一粒 (sarcosine 1000mg/day)。第二週開始早晚各服用sarcosine兩粒 (sarcosine 2000mg/day) 持續治療至第十週，期間每兩週回診一次。十週之後即停止試驗用藥。患者除原本已在使用之固定劑量之SRIs以外，試驗期間若是使用助眠劑或抗焦慮劑則以相當於lorazepam 2mg/day 或zolpidem 10mg/day為上限。

第三章 研究結果

本開放性研究初步探討以 sarcosine 來治療強迫症的療效。研究進行臨床診斷、收案、投藥及評分者為同一位精神科專科醫師。我們自 94 年 9 月至 96 年 1 月共計 16 個月於中國醫藥大學附設醫院精神科一般門診共會晤強迫症患者 51 名(女性 15 名，男性 36 名；比例為 1 比 2.4)。其中 17 名(女性 6 名，男性 11 名)為首度被診斷罹患強迫症。

評估適合進入研究者共 24 位(女性 7 名，男性 17 名)。經過研究說明後，願意簽署同意書，接受開放性地使用 sarcosine 的個案共 11 位。完成十週試驗的個案共 9 位，其中八位為男性。同意參加並完成試驗之男性佔適合進入研究男性個案 8/17，同意參加並完成試驗之女性則佔適合進入研究女性個案 1/7。

個案臨床特徵列於「表一」(第 41 頁)。個案進入試驗時平均年齡為 32.6 歲 (標準差 ± 16.4)，平均發病年齡為 20.0 歲 (標準差 ± 6.8)，平均病程為 12.6 年 (標準差 ± 10.6)。單獨服用 sarcosine 者五名：其中三名曾用過血清素回收抑制劑、兩名從未用過任何藥物治療；合併 sarcosine 於使用中的血清素回收抑制劑者四名。九位個案中有三名 (33.3%) 併有重鬱症 (Major Depressive Disorder, MDD)，兩名 (22.2%) 併有輕鬱症

(Dysthymia)，一名併有抽動症(Tic Disorder)。

簽署同意書而未能完成全程試驗的受試者有兩名，研究者以電話訪談或門診晤談了解原因，亦尊重其意願予以終止研究。退出試驗個案之一為重度強迫症併憂鬱症中年女性，其進入 sarcosine 治療時維持服用 fluoxetine 80mg/day。其開始服用 sarcosine 即出現頭痛副作用，三天內嘗試服用三次(各一粒)皆有同樣不適、於停藥一日副作用即改善消失，故個案決定退出研究。另一位退出研究個案為首度被診斷強迫症年輕男性患者，於服用 sarcosine 第一週即未能依照囑咐之服藥方式；個案表達「對自己服用試驗用藥而非正式核可用藥感到焦慮擔心，雖然無明顯不適之副作用，仍希望退出研究」。個案(編號 8)於服 sarcosine 前兩週至第六週症狀有明顯改善而自行減用 sarcosine 至 1000mg/day，其症狀於第六至第十週惡化。

「表二」(第 42 頁) 列出九名完成試驗之個案過去曾嘗試的 SRIs 治療、加強治療、進入 sarcosine 試驗時已在用之藥物及其劑量，以及治療結果的變化。進入試驗同時維持其他藥物者有四位，分別使用 sertraline 200mg/day 併 risperidone 1mg /day (個案編號 6)，fluoxetine 80mg/day(個案編號 7)，fluoxetine 40mg/day(個案編號 8)，imipramine 100mg/day 併 valproic acid

600mg/day (個案編號 9)。進入試驗時未使用其他藥物治療者有五
位，其中兩位(個案編號 1、2)過去未曾接受其他藥物治療，其
餘三位進入研究前未再服藥達 4 週以上 (個案編號 3、4、5)：
個案 3 過去對 sertraline 50mg/day 有顯著療效，停藥後 8 個月復
發；個案 4 過去對 fluoxetine 60mg 無明顯療效反應；個案 4 對
fluoxetine 40mg/day 原本有明顯療效，但復發後即使規律服用
fluoxetine 40mg/day 或改服 paroxetine 40mg/day 治療仍舊未見改
善。

進入試驗時，整組研究個案之 Y-BOCS 評分均值為 **25.6 分**
(標準差 ± 6.4) 顯示為終至度嚴重度個案，在試驗結束時
Y-BOCS 評分均值為 **20.2 分** (標準差 ± 9.0)，分數減少為
5.3 分 (標準差 ± 6.6)

(圖一，第 43 頁)九位個案中，三位 Y-BOCS 得分下降超過
35% (分別為 **69%**，**54%**及 **38%**)。兩位改善最顯著個案恰為進
入研究前未曾接觸過任何 SRIs 之患者。另一位個案(編號 8，併
用 fluoxetine 40mg/day，有抽動症病史)於服 sarcosine 第二至六
週其強迫性肢體動作及強迫意念明顯改善達 **58%**；個案自行減用
sarcosine 至 1000mg/day，症狀於後續兩週內(第六至八週)惡化；
回復服用 2000mg/day 至試驗結束時則未能達到前幾週效果，但

整體改善仍達到 **38%**。

HAM-D 評分隨時間之改變：在試驗結束時，個案 2 及 9 分別由 16 分降至 9 分及 13 分降至 8 分，改變達到 **43.8%**及 **38.5%**。個案 8 則在第 4 週 HAM-D 分數降至最低；在自行減用 sarcosine 至 1000mg/day 後憂鬱症狀評分上升。

HAM-A 評分隨時間之改變：在試驗結束時。個案 1, 2 及 9 評分改變分別達到 **50%**，**50%**及 **30%**。個案 8 則在第 4 週分數降至最低，而在自行減用 sarcosine 至 1000mg/day 後焦慮症狀評分上升。

整體而言，個案對 sarcosine 耐受性佳、無明顯副作用。但有一名個案有頭痛副作用而在第一週內即退出研究。

第四章 討論

第一節 結果討論

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 SRI 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。

強迫症 CST 迴路高度活性呈現的是整體的麩氨酸傳導功能過高或是局部性、區域間麩氨酸傳導功能失衡呢？Bolton 等人（2001）以 H1-MRS 研究發現在兒童強迫症患者使用 paroxetine（一種 SRI）治療十二週後，隨著臨床症狀之改善其尾狀核 glutamate resonance 明顯活性降低。Rosenberg 等人(2000)亦發現 SRI 治療有效之個案其 CST 迴路之 glutamatergic tone 下降。但不能就此認為強迫症是整體的麩氨酸傳導功能過高，這亦可能是病理生理上的功能代償現象。例如：在紋狀體，tonic glutamatergic activity 對於

phasic stress-related glutamatergic release 具有抑制效果(Keshavan 1999)。SRIs對強迫症的療效與SRIs能減少ventromedial basal ganglia相對於dorsolateral的活性有關(Baxter, 1996)。Rosenberg等人(2004)以氫1-磁振頻譜(H1-MRS)造影研究顯示，強迫症患者和憂鬱症患者anterior cingulate gyrus的麩氨酸含量比正常控制組為低。

我們目前尚未完全了解 sarcosine 對強迫症患者的初步研究所呈現的效果，其機制為何。各種麩氨酸受體在不同的腦區域(解剖性或功能性)的分佈與功能會有差異；某種(麩氨酸傳導)藥物的作用效果會依神經聯會在病理狀態或正常生理狀態下受體的表現狀況而定(Mathew et al 2001;)。例如 NMDA-R 次單元(subunit) NR2B 在紋狀體各區域的分布不同以致 ventromedial 與 dorsolateral striatum 神經元的 NMDA-R 的功能性有所差異 (Chapman et al., 2003)；D-serine 僅在 dorsolateral striatum 造成 NMDAR-EPSCs 電流峰值增加(Chapman et al., 2003)。而 SRIs 在體外研究顯示，lateral prefrontal cortex (LPFC)和 ventral frontal paralimbic 的血清素調節有不同的效應(El Mansari et al., 1995)。

Arnold 等人(2004)的研究顯示 NMDA-R 次單元 NR2B 基因 (GRIN2B)的 5072T/G 變異型與強迫症的致病性有明顯相關。理

論上 sarcosine 的作用較為專一在促進 NMDA-R 傳導，而 Riluzole 是則是廣泛地降低包括 NMDA 和 non-NMDA glutamatergic receptors，如 AMPA、Kainate、metabotropic receptors 的傳遞。Coric 等人(2005)以 Riluzole 作為頑抗性強迫症加強治療的開放性研究顯示其具有明顯療效：13 名個案中有 7 名(54%) Y-BOCS 評分降低超過 35%，5 位 (39%)為治療有效；而 riluzole 的作用機制是降低麩氨酸神經傳導，包括抑制聯會前麩氨酸釋放 (presynaptic glutamate release)、去活(inactivate)皮質神經元的電位相關鈉通道 (voltage dependent sodium channels)，以及阻斷 GABA 回收(Jehle et al 2000; Urbani and Belluzzi 2000)。

Hana 等人(2002)與 Willour 等人(2004)證實 SLC1A1(基因產物 ECCA-1，作用是維持 glutamate 胞外正常濃度及終止其作用)與強迫症的相關性，特別是在男性(Arnold et al. 2006; Dickel et al., 2006)，但目前我們尚未了解其中機制。麩氨酸散佈在所有腦細胞中，其參與的作用不僅只有神經傳導，未來可以運用碳13-磁共振頻譜(C13-MRS)造影，以區別神經膠細胞(glia)與神經元、聯會與聯會外(extra-synaptic)的麩氨酸代謝，以了解強迫症之麩氨酸傳導問題(Lebon et al 2002)。

強迫症的異質性使得治療反應的研究有模糊地帶，也使得尋

找致病基因更為棘手。透過NCBI之UniGene資料，我們已經找出182個同時在大腦及週邊淋巴球有mRNA表現的基因，其中有幾個特別與氨基酸類神經遞質之代謝或傳送有關的基因，包括：aminomethyltransferase (AMT，與glycine代謝有關) (Toone et al 2001)、serine hydroxymethyltransferase 2 (SHMT2，與glycine製造有關) (Schirch et al 1980)、phosphoserine aminotransferase 1 (PSAT1，與L-serine磷酸化過程有關)、serine transporter (ASCT1，與中性胺基酸之回收器有關) (Kanai and Hediger 2003)、serine racemase(將L-serine轉成D-serine)。

未來可以運用dimensional approach、亦即依照「症狀群」訂出多個面向、將藥物治療結果(測驗分數)與神經影像強度作相關分析(Bannon et al., 2002; Mataix-Cols et al., 2004)，更可以 (1)在治療前後測定特定基因在週邊淋巴球之mRNA表現量，(2) 檢測SLC1A1、GRIN2B、DRD4等基因多型性對麩氨酸遞質藥物療效的預測性，以擴大對強迫症病理機制的了解。

第二節 研究限制

(一) 研究設計與方法：

這是一個開放性、非盲化試驗，研究者和受試者並非互相獨

立不受影響。本研究收案對象雖然包括進入試驗前：1)從未服用 SRIs、2)曾服用 SRIs 但停藥四週以上、3)正在服用 SRIs 須持續治療 12 週以上，且劑量固定 4 週以上之個案，參與並完成研究之個案數目僅有九位，樣本數目太少。收案困難是：1)收案標準中排除了憂鬱症狀嚴重度在 HAM-D- ≥ 17 患者。過去的研究顯示強迫症有憂鬱症的共病率是 30% 到 60% (Pigott et al., 1994; Rasmussen and Eisen, 1994)；2)個案流失率高，於 16 個月中 51 位個案有 5 位僅就診一次即未再返診，有 13 位為不規律就診，皆難以符合收案基本要求。

本研究：1) 未分析「拒絕參加研究之個案」與「同意參加研究個案」之臨床特徵是否有差異(個案一對照研究)。亦即 24 名個案中未同意參與 sarcosine 研究的 13 位，其接受血清素回收抑制劑治療之臨床改善狀況、服藥順從性、退出治療等情形；2) 個案僅由台中市單一醫學中心精神科門診招募，無法代表社區群體樣本臨床特質；3)收案標準中已在服用 SRIs 的個案須持續治療 ≥ 12 週,且劑量固定 ≥ 4 週，而 Y-BOCS ≥ 16 ，故至少有 4 位個案為 SRIs 頑抗型。亦即參與試驗者無法代表全體強迫症患者。故本研究之結果無法推論 sarcosine 對強迫症之療效。未來的研究宜同時由數個據點募集足夠個案，以進行有意義之統計分析。

(二) 研究用藥：

sarcosine 施予劑量範圍及給藥頻率僅能參考對憂鬱症患者開放性研究之經驗。NMDA 受體功能促進劑(如：D-serine、N-methylglycine、D-cycloserine 等)已被嘗試用作精神分裂症的輔助治療(Tsai and Lane et al 2004)。已知 sarcosine 使用 500-3000 mg/day 相當安全，除了對精神分裂症活性、負性症狀有幫助外，還能改善精神分裂症患者常見的憂鬱症狀(Tsai and Lane, 2004, Lane et al. 2005)。

本研究個案數少、臨床治療史差異大。未來的研究設計必須考慮 sarcosine 對頑抗型強迫症患者的治療劑量範圍是否增加至 3000-4000 mg/day。Ressler 等人(2004)以接受行為治療懼高症(acrophobic)患者為研究對象，雙盲安慰劑控制設計，評估 D-cycloserine(某種 NMDA-R partial agonist)併用於消除恐懼(fear-extinction)行為治療的療效；其投予方式為個案每週進行擬真情境行為治療前口服一次。然而在本研究之前，並未有 sarcosine 用於強迫症之治療之經驗，亦未有相關藥物動力學之研究，故 sarcosine 施予劑量範圍及給藥頻率僅能參考對精神分裂症研究之經驗。

第五章 結論

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，但仍舊有高達 40–60% 的患者對 SRIs 的療效不彰。證據顯示麩氨酸傳導路徑功能失調在強迫症的重要性。此先驅開放性研究中，我們持續十週使用 2000 mg/d sarcosine 治療具有中等嚴重度以上強迫症症狀之患者。研究顯示 sarcoisne 之臨床療效並未有一致結果，可能是由於個案數有限、研究過程非盲化，以及臨床治療劑量範圍之選擇。可以考慮在未來進行多據點收案之雙盲對照研究，比較 sarcosine 與 SRIs 的療效。



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
- Arnold PD, Sicard T, Burroughs E, Richter MA, Kennedy JL. Glutamate transporter gene SLC1A1 associated with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(7):769-76.
- Baer L. Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *J Clin Psychiatry* 1994;55 Suppl:18-23.
- Bannon S, Gonsalvez CJ, Croft RJ, Boyce PM. Response inhibition deficits in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2002;110(2):165-74.
- Baxter LR, Jr. Basal ganglia systems in ritualistic social displays: Reptiles and humans; function and illness. *Physiol Behav* 2003;79(3):451-60.
- Baxter LR, Jr. Neuroimaging studies of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1992;15(4):871-84.
- Baxter LR, Jr, Saxena S, Brody AL, Ackermann RF, Colgan M, Schwartz JM, et al. Brain mediation of obsessive-compulsive disorder symptoms: Evidence from functional brain imaging studies in the human and nonhuman primate. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1996;1(1):32-47.
- 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.
- Bergeron F, Otto A, Blache P, Day R, Denoroy L, Brandsch R, et al. Molecular cloning and tissue distribution of rat sarcosine dehydrogenase. *Eur J Biochem* 1998;257(3):556-61.
- Bergeron R, Meyer TM, Coyle JT, Greene RW. Modulation of N-methyl-D-aspartate receptor function by glycine transport. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(26):15730-4.
- 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.

Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, Baker JR, Weisskoff RM, Kennedy DN, et al. Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(7):595-606.

Bronstein Y, Cummings J. Neurochemistry of frontalsubcortical circuits. In: Lichter D, Cummings J (eds) *Frontalsubcortical circuits in psychiatric and neurological disorders*. Guilford, New York 2001;59-91

Carey G, Gottesman II. Twin and family studies in anxiety, phobic, and obsessive compulsive disorders. In: Klein DF, Rabkin JG eds, *Anxiety: New research and Changing Concepts* New York, NY, Raven Press 1981;117-136

Carey PD, Vythilingum B, Seedat S, Muller JE, van Ameringen M, Stein DJ. Quetiapine augmentation of SRIs in treatment refractory obsessive-compulsive disorder: A double-blind, randomised, placebo-controlled study [ISRCTN83050762]. *BMC Psychiatry* 2005;5:5.

Chapman DE, Keefe KA, Wilcox KS. Evidence for functionally distinct synaptic NMDA receptors in ventromedial versus dorsolateral striatum. *J Neurophysiol* 2003;89(1):69-80.

Chen L, Muhlhauser M, Yang CR. Glycine transporter-1 blockade potentiates NMDA-mediated responses in rat prefrontal cortical neurons in vitro and in vivo. *J Neurophysiol* 2003;89(2):691-703.

Goodman WK. Obsessive-compulsive disorder: diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 18:27-32.

Coric V, Taskiran S, Pittenger C, Wasylink S, Mathalon DH, Valentine G, et al. Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label trial. *Biol Psychiatry* 2005;58(5):424-8.

Cotter DR, Pariante CM, Everall IP. Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: The evidence and implications. *Brain Res Bull* 2001;55(5):585-95.

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.

- Eisen JL, Goodman WK, Keller MB, Warshaw MG, DeMarco LM, Luce DD, et al. Patterns of remission and relapse in obsessive-compulsive disorder: A 2-year prospective study. *J Clin Psychiatry* 1999;60(5):346,51; quiz 352.
- el Mansari M, Bouchard C, Blier P. Alteration of serotonin release in the guinea pig orbito-frontal cortex by selective serotonin reuptake inhibitors. relevance to treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1995;13(2):117-27.
- Erzegovesi S, Cavallini MC, Cavedini P, Diaferia G, Locatelli M, Bellodi L. Clinical predictors of drug response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(5):488-92.
- Erzegovesi S, Guglielmo E, Siliprandi F, Bellodi L. Low-dose risperidone augmentation of fluvoxamine treatment in obsessive-compulsive disorder: A double-blind, placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15(1):69-74.
- Eschenbrenner M, Jorns MS. Cloning and mapping of the cDNA for human sarcosine dehydrogenase, a flavoenzyme defective in patients with sarcosinemia. *Genomics* 1999;59(3):300-8.
- Farber NB, Newcomer JW, Olney JW. Glycine agonists: What can they teach us about schizophrenia? *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(1):13-7.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, Heninger GR, Charney DS. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, I: development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:1006–1011.
- Grados MA, Riddle MA, Samuels JF, Liang KY, Hoehn-Saric R, Bienvenu OJ, Walkup JT, Song D, Nestadt G. The familial phenotype of obsessive-compulsive disorder in relation to tic disorders: the Hopkins OCD family study. *Biol Psychiatry*. 2001 ;50(8):559-65
- Greist JH, Jefferson JW. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;(35)(35):64-70.
- Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnick DJ, Serlin RC. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(1):53-60.
- Guy W, Bonato RR, eds. *Manual for the ECDEU Assessment Battery.2*. Rev ed. Chevy Chase, Md: National Institute of Mental Health; 1970:12-1-12-6.
- Hamilton M A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1960 23: 56-62

- Hanna GL, Himle JA, Curtis GC, Gillespie BW. A family study of obsessive-compulsive disorder with pediatric probands. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005;134(1):13-9
- Hanna G, Veenstra-VanderWeele J, Cox N, Boehnke M, Himle J, Curtis G, Leventhal B, Cook E. Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2002; 114:541-552
- Hemmings SM, Kinnear CJ, Lochner C, Niehaus DJ, Knowles JA, Moolman-Smook JC, et al. Early-versus late-onset obsessive-compulsive disorder: Investigating genetic and clinical correlates. *Psychiatry Res* 2004;128(2):175-82.
- Hollander E, Greenwald S, Neville D, Johnson J, Hornig CD, Weissman MM. Uncomplicated and comorbid obsessive-compulsive disorder in an epidemiologic sample. *Depress Anxiety* 1996;4(3):111-9.
- Inouye E. Similar and dissimilar manifestations of obsessive compulsive neurosis in monozygotic twins. *Am J Psychiatry.* 1965;121:1171-5
- Jehle T, Bauer J, Blauth E, Hummel A, Darstein M, Freiman TM, Feuerstein TJ : Effects of riluzole on electrically evoked neurotransmitter release. *Br J Pharmacol* 2000;130:1227–1234.
- Johnson MD. Synaptic glutamate release by postnatal rat serotonergic neurons in microculture. *Neuron* 1994;12(2):433-42.
- Kanai Y, Hediger MA. The glutamate/neutral amino acid transporter family SLC1: molecular, physiological and pharmacological aspects. *Pflugers Arch.* 2004; 447:469-479.
- Keane RT, Zimering, Caddell, A behavioral formulation of posttraumatic stress disorder in Vietnam veterans, *Behav. Ther* 1985; 8:9–12
- Keshavan MS. Development, disease and degeneration in schizophrenia: A unitary pathophysiological model. *J Psychiatr Res* 1999;33(6):513-21.
- Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Katzelnick DJ, Henk HJ. Behavioral versus pharmacological treatments of obsessive compulsive disorder: A meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;136(3):205-16.
- Lane HY, Chang YC, Liu YC, Chiu CC, Tsai GE. Sarcosine or D-serine add-on treatment for acute exacerbation of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(11):1196-204.

Lebon V, Petersen KF, Cline GW, Shen J, Mason GF, Dufour S, et al. Astroglial contribution to brain energy metabolism in humans revealed by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy: Elucidation of the dominant pathway for neurotransmitter glutamate repletion and measurement of astrocytic oxidative metabolism. *J Neurosci* 2002;22(5):1523-31.

Lebon V, Petersen KF, Cline GW, Shen J, Mason GF, Dufour S, et al. Astroglial contribution to brain energy metabolism in humans revealed by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy: Elucidation of the dominant pathway for neurotransmitter glutamate repletion and measurement of astrocytic oxidative metabolism. *J Neurosci* 2002;22(5):1523-31.

Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, et al. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154(7):911-7.

LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 2000;23:155-84.

Levy HL, Coulombe JT, Benjamin R. Massachusetts metabolic disorders screening program: III. sarcosinemia. *Pediatrics* 1984;74(4):509-13.

Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med* 1998;4(11):1241-3.

MacLean PD. Effects of lesions of globus pallidus on species-typical display behavior of squirrel monkeys.

Brain Res. 1978;149(1):175-96.

Maltby N, Tolin DF, Worhunsky P, O'Keefe TM, Kiehl KA. Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: An event-related fMRI study. *Neuroimage* 2005;24(2):495-503.

Mataix-Cols D, Junque C, Sanchez-Turet M, Vallejo J, Verger K, Barrios M. Neuropsychological functioning in a subclinical obsessive-compulsive sample. *Biol Psychiatry* 1999;45(7):898-904.

Mathew SJ, Coplan JD, Schoepp DD, Smith EL, Rosenblum LA, Gorman JM. Glutamate-hypothalamic-pituitary-adrenal axis interactions: implications for mood and anxiety disorders. *CNS Spectr.* 2001 Jul;6(7):555-6, 561-4

Mataix-Cols D, Rosario-Campos MC, Leckman JF. A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162(2):228-38.

Mattes JA. A pilot study of combined trazodone and tryptophan in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 1986;1(2):170-3

McBain CJ, Kleckner NW, Wyrick S, Dingledine R. Structural requirements for activation of the glycine coagonist site of N-methyl-D-aspartate receptors expressed in xenopus oocytes. *Mol Pharmacol* 1989;36(4):556-65.

McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasylink S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(8):794-801.

McDougle CJ, Goodman WK, Price LH, Delgado PL, Krystal JH, Charney DS, Heninger GR. Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1990;147(5):652-4

McDougle CJ, Goodman WK, Price LH. Dopamine antagonists in tic-related and psychotic spectrum obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1994;55 Suppl:24-31

McDougle CJ, Price LH, Goodman WK, Charney DS, Heninger GR. A controlled trial of lithium augmentation in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: lack of efficacy. *J Clin Psychopharmacol*. 1991;11(3):175-84.

McDougle CJ. Update on pharmacologic management of OCD: Agents and augmentation. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 12:11-7.

Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Arolt V, Heindel W, Pfleiderer B. Neurotrophic effects of electroconvulsive therapy: A proton magnetic resonance study of the left amygdalar region in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(4):720-5.

Montgomery SA. The place of obsessive compulsive disorder in the diagnostic hierarchy. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;7 Suppl 1:19-23.

Mundo E, Guglielmo E, Bellodi L. Effect of adjuvant pindolol on the antiobsessional response to fluvoxamine: A double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(5):219-24.

National Institute of Mental Health. In: Guy W, Bonato RR, eds. *Manual for the ECDEU Assessment Battery*. 2. Rev Ed. Chevy Chase, MD: US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976: 217-222.

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

Nordstrom EJ, Burton FH. A transgenic model of comorbid Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder circuitry. *Mol Psychiatry* 2002;7(6): 617-25, 524

Pauls DL, Alsobrook JP 2nd, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 1995 Jan;152(1):76-84.

Pasquini M, Biondi M. Memantine augmentation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30(6):1173-5.

Pasquini M, Garavini A, Biondi M. Nicotine augmentation for refractory obsessive-compulsive disorder. A case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(1):157-9.

Pfleiderer B, Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Hohmann U, Wolgast M, et al. Effective electroconvulsive therapy reverses glutamate/glutamine deficit in the left anterior cingulum of unipolar depressed patients. *Psychiatry Res* 2003;122(3):185-92.

Pfund Z, Chugani DC, Juhasz C, Muzik O, Chugani HT, Wilds IB, et al. Evidence for coupling between glucose metabolism and glutamate cycling using FDG PET and 1H magnetic resonance spectroscopy in patients with epilepsy. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20(5):871-8.

Pigott TA, L'Heureux F, Dubbert B, Bernstein S, Murphy DL. Obsessive compulsive disorder: Comorbid conditions. *J Clin Psychiatry* 1994;55 Suppl:15,27; discussion 28-32.

Pigott TA, Pato MT, L'Heureux F, Hill JL, Grover GN, Bernstein SE, et al. A controlled comparison of adjuvant lithium carbonate or thyroid hormone in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11(4):242-8.

Pitman RK. A cybernetic model of obsessive-compulsive psychopathology. *Compr Psychiatry* 1987;28(4):334-43.

Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P, Cardoner N, Menchon JM, Deus J, et al. Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(7):720-30.

Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1994;55 Suppl:5,10; discussion 11-4.

Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HC, Savage CR, et al. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen

15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(1):62-70.

Ressler KJ, Rothbaum BO, Tannenbaum L, Anderson P, Graap K, Zimand E, et al. Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: Use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(11):1136-44.

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

Rosenberg DR, MacMaster FP, Keshavan MS, Fitzgerald KD, Stewart CM, Moore GJ. Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(9):1096-103.

Rosenberg DR, Mirza Y, Russell A, Tang J, Smith JM, Banerjee SP, Bhandari R, Rose M, Ivey J, Boyd C, Moore GJ. Reduced anterior cingulate glutamatergic concentrations in childhood OCD and major depression versus healthy controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004; 43(9):1146-53

Sasson Y, Zohar J. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder: a world view. *Journal of Clinical Psychiatry* 1997;58(supplement 12):7-10.

Savage CR, Weilburg JB, Duffy FH, Baer L, Shera DM, Jenike MA. Low-level sensory processing in obsessive-compulsive disorder: An evoked potential study. *Biol Psychiatry* 1994;35(4):247-52.

Saxena S, Brody AL, Maidment KM, Smith EC, Zohrabi N, Katz E, et al. Cerebral glucose metabolism in obsessive-compulsive hoarding. *Am J Psychiatry* 2004;161(6):1038-48.

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.

Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000;23(3):563-86.

Saxena S, Wang D, Bystritsky A, Baxter LR, Jr. Risperidone augmentation of SRI treatment for refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1996;57(7):303-6.

Schiffer HH. Glutamate receptor genes: Susceptibility factors in schizophrenia and depressive disorders? *Mol Neurobiol* 2002;25(2):191-212.

Schirch L, Peterson D. Purification and properties of mitochondrial serine hydroxymethyltransferase. *J Biol Chem*. 1980 ; 255(16):7801-6

Shigeri Y, Seal RP, Shimamoto K. Molecular pharmacology of glutamate transporters, EAATs and VGLUTs. *Brain Res Brain Res Rev.* 2004; 45(3):250-65. Review.

Sibson NR, Dhankhar A, Mason GF, Behar KL, Rothman DL, Shulman RG. In vivo ¹³C NMR measurements of cerebral glutamine synthesis as evidence for glutamate-glutamine cycling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(6):2699-704.

Skolnick P. Antidepressants for the new millennium. *Eur J Pharmacol* 1999;375(1-3):31-40.

Soriano-Mas C, Pujol J, Alonso P, Cardoner N, Menchon JM, Harrison BJ, et al. Identifying patients with obsessive-compulsive disorder using whole-brain anatomy. *Neuroimage* 2007;35(3):1028-37.

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

Thomson AM, Walker VE, Flynn DM. Glycine enhances NMDA-receptor mediated synaptic potentials in neocortical slices. *Nature* 1989;338(6214):422-4.

Toone JR, Applegarth DA, Coulter-Mackie MB, James ER. Identification of the first reported splice site mutation (IVS7-1G-->A) in the aminomethyltransferase (T-protein) gene (AMT) of the glycine cleavage complex in 3 unrelated families with nonketotic hyperglycinemia. *Hum Mutat.* 2001;17(1):76

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.

Urbani A, Belluzzi O: Riluzole inhibits the persistent sodium current in mammalian CNS neurons. *Eur J Neurosci* 2000; 12:3567–3574.

Veenstra-VanderWeele J, Kim SJ, Gonen D, Hanna GL, Leventhal BL, Cook EH, Jr. Genomic organization of the SLC1A1/EAAC1 gene and mutation screening in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2001;6(2):160-7.

Willour VL, Yao Shugart Y, Samuels J, Grados M, Cullen B, Bienvenu OJ, Wang Y, Liang KY, Valle D, Hoehn-Saric R, Riddle M, Nestadt G Replication study supports evidence for linkage to 9p24 in obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet.* 2004 Sep; 75(3):508-13

Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Hwu HG, Lee CK, et al. The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder. the cross national collaborative group. *J Clin Psychiatry* 1994;55 Suppl:5-10.

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

Zarate CA, Quiroz J, Payne J, Manji HK. Modulators of the glutamatergic system: Implications for the development of improved therapeutics in mood disorders. *Psychopharmacol Bull* 2002;36(4):35-83.

Zohar J, Insel TR. Drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord* 1987;13(2):193-202.



表. 一 Clinical Characteristics of Patients with OCD Treated with sarcosine monotherapy or Addition to SRI

Patient No./ Age(y)/Sex/	Age at onset	Duraion (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	X	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	X	?
004/ 34/ M	23	11	精確，病態懷疑，過度良知和邏輯，儀式化行為	Dysthymia	OCD
005/ 21/ M	13	8	病態懷疑，重複，身體感覺，強迫性碰觸，	X	?
006/ 30/ M	11	19	怕髒，怕傳染，儀式化清洗	Dysthymia, alcohol use	?
007/ 62/ M	25	37	神奇意念，儀式化行為	X	?
008/ 35/ F	30	5	強迫性踢、抓及拍打，強迫性走路重踩	MDD,Tic	Tic, Mood , alcohol
009/ 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

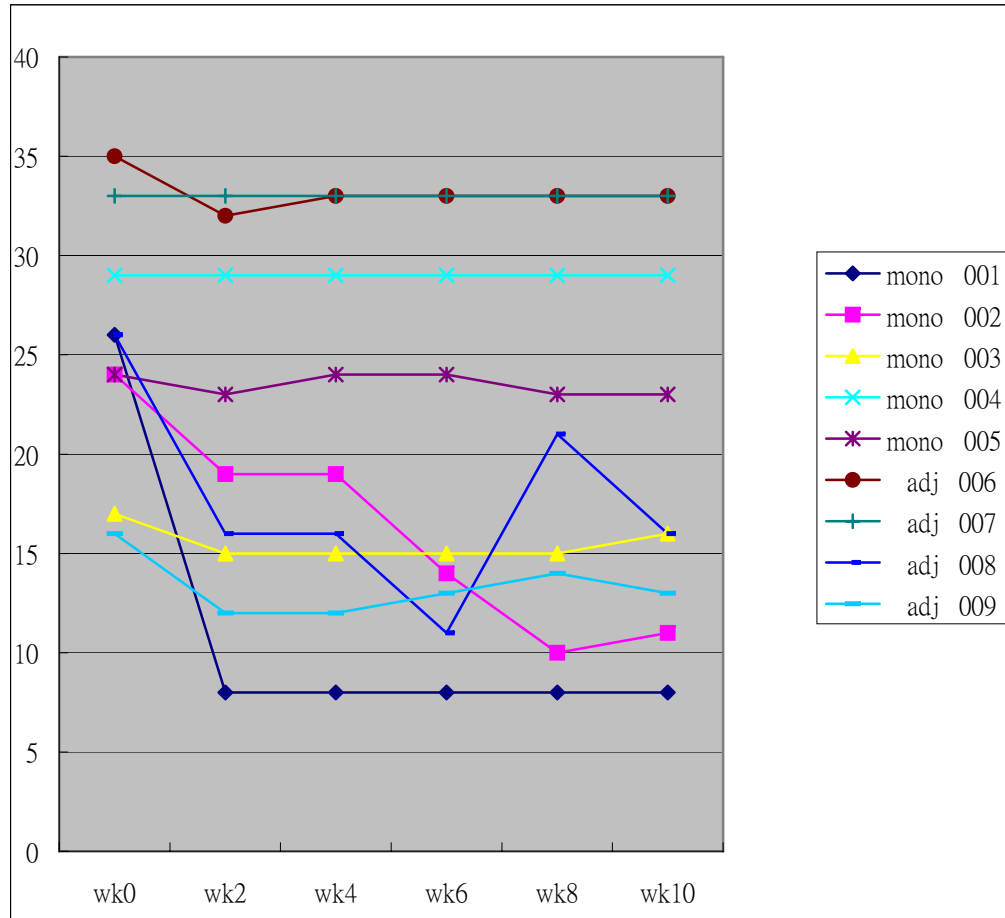
M= male, F= female, MDD= major depressive disorder, OCD= obsessive compulsive disorder, Tic= tic disorder

表 二. Treatment Data of Patients with OCD on sarcosine monotherapy or as adjuvant to SRIs

Pt No.	No. of Previous Medication trials	Previous Courses of SRI trials and Augmentations	Current SRI	Daily Dose	Concomittent Medication	Treatment Response	CGI-IS	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
							Y-BOC scores	YBOC scores	HAM-D Scores	HAM-D Scores	HAM-A Scores	HAM-A Scores	
001	0	x	x	0	x	1	26	8	7	4	14	7	
002	0	X	x	0	x	1	24	11	16	9	22	11	
003	1	sertraline 50mg	x	0	x	4	17	16	8	7	18	18	
004	1	fluoxetine 60mg	x	0	x	4	29	29	12	12	19	20	
005	2	fluoxetine 40mg, paroxetine 40mg	x	0	x	4	24	23	10	10	16	14	
006	2	sertraline 200mg	sertraline	200	Risperidone 1mg/d	4	35	33	15	13	20	20	
007	3	sertrline 200mg	fluoxetine	80	x	4	33	33	7	7	14	14	
008	1	venlafaxine150mg, fluoxetine 60mg	fluoxetine	40	x	3	26	16	13	10	19	14	
009	4	clomipramine100mg, amitriptyline 125mg, fluoxetine 60mg and olanzapine10mg	Imipramine	100	valproic acid 600mg	3	16	13	13	8	13	9	

CGI-IS=Clinical Global Impression- Improvement Scale , Y-BOCS= Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale , HAM-D= Hamilton Depression Rating Scale , HAM-A= Hamilton Anxiety Rating Scale , Pre Y-BOCscores= (week0 on sarcosine) , Post Y-BOCscores = (at the end of week10 on sarcosine)

圖 一、Y-BOCS 隨時間改變



Y-BOCS= Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, mono= sarcosine monotherapy, adj= sarcosine as adjuvant toSRIs

A、有強迫性的思考或強迫性的行為

強迫性思考的定義如下：

- (1) 反覆而持續的思想、衝動、或影像，某些時候感覺到它們是闖入的、不合宜的，並且造成明顯的焦慮或痛苦。
- (2) 這種思想、衝動、或影像不僅是針對現實生活問題的過度憂慮而已。
- (3) 個案會企圖忽視或壓抑這些思想、衝動、或影像，或企圖以其他思想或行為來將其抵消。
- (4) 個案理解這些思想、衝動、或影像是自己心中所產生的。

強迫性行為的定義如下：

- (1) 重覆的行為(如洗手、排序、檢查)或心智活動(如祈禱、計數、重覆默念字句)，個案感受到這行為是由一種強迫思考所驅策的、或依據某些必需嚴格遵守的規則而必需執行。
- (2) 這種行為或心智活動是為了避免或減少痛苦，或避免發生某些可怕的事件或情境；這種行為或心智活動與要抵消或避免的事物之間，不是沒有現實的關連性，就是程度上差距太大。

B、某些時候，個案能理解自己的強迫性思考或強迫性行為是過度的或不合理的（此點對於兒童可能不適用）。

C、強迫的思考或強迫性行為造成病患明顯的痛苦、浪費時間(每天超過1小時)，或嚴重干擾日常生活、職業(或學業)功能、或一般社交活動或人際關係。

E、這樣的困擾並非物質（例如：濫用藥或醫療用藥）的直接作用或一般醫學狀況所引起。

以下狀況特別標示:病識感不佳: 如果目前生病期間大部分時間患者對於這些的強迫意念或行為並不認為是過度或不合理的。
