

抗精神病藥物導致之代謝異常

新光吳火獅紀念醫院 精神科 江芝林

前言

近年來，精神科醫師開立抗精神病藥物(antipsychotic)的情形越來越普遍。與傳統的第一代抗精神病藥物相較，第二代抗精神病藥物在運動方面的副作用較低，藥理機轉更為複雜多元(表1)。也因此，第二代抗精神病藥物除了被廣泛用於治療精神分裂症(schizophrenia)及躁鬱症躁期(mania)以外，部分的第二代抗精神病藥物更取得重度憂鬱症(major depressive disorder)、躁鬱症鬱期(bipolar depression)等非精神病疾患之臨床適應症。然而某些第二代抗精神病藥物影響食慾、體重、血糖及血脂代謝之效應亦需密切注意，因長久下來可能增加代謝症候群(metabolic syndrome)、糖尿病、高血脂及其他心血管疾病之風險。

流行病學

代謝症候群在精神分裂症患者之盛行率相當高。國外的流行病學研究顯示，約有24至43%之男性精神分裂症患者及27至52%之女性患者患有代謝症候群。在台灣，一項針對國

內36家精神復健機構、650位精神分裂症患者的研究則顯示，代謝症候群的盛行率為38.9%(女性)及31.5%(男性)，其風險至少為一般族群的兩倍以上¹。其他的研究則指出，台灣的精神分裂症患者，其肥胖(BMI >24)之盛行率為一般族群之2.5-2.7倍²，糖尿病之盛行率為1.81倍³，高血脂之盛行率為1.17倍⁴。

與一般族群相較，精神分裂症患者傾向於較年輕時即罹患代謝症候群、糖尿病及高血脂等疾病^{1, 3, 4}。此現象的成因，除了生活形態因素以外，另一個重要的原因即為抗精神病藥物導致之代謝異常。無論是第一代或是第二代藥物，所有的抗精神病藥物均可能導致體重增加及代謝異常，但其中尤以某些第二代抗精神病藥物(如 clozapine及olanzapine)具有最高的風險^{5, 6}，而部分的第二代抗精神病藥物(如 aripiprazole及ziprasidone)之相關風險則顯著低於其他藥物(表2)⁶。在長期之臨床試驗中，服用olanzapine之患者一年內體重平均增加6公斤，服用risperidone或quetiapine者體重增加2至3.5公斤，服用amisulpiride者體重增加1.5公

表1：抗精神病藥物分類及其藥理機轉

分類	藥理機轉	代表性藥物 (括號內為商品名)
first-generation antipsychotic	striatal D2 antagonist	haloperidol (Haldol), sulpride (Dogmatyl), chlorpromazine (Winsumin)
second-generation antipsychotic	multi-acting	clozapine (Clozapine), olanzapine (Zyprexa),
	receptor-targeted	quetiapine (Seroquel), zotepine (Lodopin),
	serotonin-dopamine antagonist	risperidone (Risperidal), paliperidone (Invega), ziprasidone (Geodon)
	D2/D3 antagonist	amisulpiride (Solian)
	partial d2 agonist	aripiprazole (Abilify)

表2：第二代抗精神病藥物之代謝異常風險分級⁵

Drug	Weight Gain	Diabetes Risk	Dyslipidemia
clozapine	+++	+	+
olanzapine	+++	+	+
risperidone	++	D	D
quetiapine	++	D	D
aripiprazole	+/-	-	-
ziprasidone	+/-	-	-

+ = increased effect; - = no effect; D = discordant results

斤，服用aripiprazole者體重則僅增加1公斤左右⁷。一般而言，服用抗精神病藥物後之體重增加，在治療一年後開始趨緩，然亦有研究指出體重增加的趨勢可持續3-4年左右⁷。除了藥物種類及治療時間長短外，年齡、性別及病程長短亦為重要的危險因子。兒童及青少年族群、女性及首次精神病發的患者，越易在接受抗精神病藥物治療後出現體重增加及代謝異常的副作用(表3)⁸。

機轉

抗精神病藥物導致體重增加及代謝異常之機轉，至今仍未完全明朗。於人體及動物試驗中，在接受olanzapine治療的初期，即可觀察到胰島素敏感性(insulin sensitivity)降低及脂肪組織增加之情形⁸。胰島素敏感性降低可進一步導致血糖調控機轉異常。抗精神病藥物機轉中之dopamine D2/D3，muscarinic M3及serotonin 5HT2A antagonism 被認為與血糖調控機轉異常有關⁸。此外，抗精神病藥物亦可能透過影響ghrelin，peptide tyrosine-tyrosine (PYY)等腸胃道分泌之荷爾蒙，達到影響食慾調節之效果⁸。

表3：接受抗精神病藥物治療後出現體重增加及代謝異常的危險因子

危險因子
確定
兒童或青少年病患
女性病患
首次精神病發 (first-episode psychosis)
過去從未接受藥物治療 (drug-naïve)
治療時間較長者
可能
藥物治療劑量較高
同時接受兩種以上抗精神病藥物治療
治療前體重較輕者
治療後症狀改善較明顯者

追蹤與監測

由於前述抗精神病藥物(尤其是部分第二代抗精神病藥物)可能導致之體重增加及代謝異常，美國糖尿病醫學會及美國精神醫學會在2004年即共同提出建議：在初次開立抗精神病藥物前及治療過程中，需對病患之體重、腰圍、血壓、血糖及血脂進行定期監測(詳細內容請參考表4)⁵。值得注意的是，臨床上病患就算並未明顯發胖，仍可能出現血糖、血脂異常，不可因病患的體重無明顯變化而掉以輕心。

臨床上，病患若在服用抗精神病藥物後出現前述之副作用，臨床醫師通常會考慮以下幾種做法：

1. 轉換至其他抗精神病藥物

第二代抗精神病藥物中，aripiprazole，ziprasidone及amisulpiride較不易影響體重或惡化代謝功能。若病患的精神症狀十分穩定，醫

表4：服用第二代抗精神病藥物之建議監測時程⁵

	Start	4 weeks	8 weeks	12 weeks	3 months	12 months	5 years
persona/family history	X					X	
weight(BMI)	X	X	X	X	X		
waist circumstances	X					X	
blood pressure	X			X		X	
fasting glucose	X			X		X	
fasting lipid level	X			X			X

師可考慮將主要治療藥物逐漸轉換至上述幾種藥物之一。然受限於病患本身病情嚴重程度不一，此方法並非對所有的病患均適合。

2. 生活型態調整

如調整飲食內容及增加運動量等，必要時可透過個別認知行為治療 (cognitive behavioral therapy) 或團體治療的形式進行。通常在日間精神科復健病房的病患，較有機會接受醫療團隊密集的監督，達到減輕體重的目標。若門診病患欲成功地調整生活型態，充足的動機及家屬的支持往往是不可或缺的。然而，即使是成功的生活型態調整，往往也僅有輕微減輕體重的效果⁹。

3. 藥物治療

目前最被充分研究之藥物治療策略為合併低劑量之metformin(500-750 mg/day)治療。Metformin可能透過改善胰島素敏感性，降低抗精神病藥物之代謝效應。一個為期12週之隨機臨床試驗顯示，對於因服用抗精神病藥物導致肥胖的病患，單獨使用metformin減輕體重之療效顯著優於生活型態調整，而合併metformin及生活型態調整之療效又優於單

獨使用metformin治療⁹。2014年最新的統合分析則顯示，metformin具有顯著減輕體重、改善胰島素敏感性及血脂之效果，平均而言病患可減輕3.17公斤¹⁰。在臨床試驗中，患者接受低劑量之metformin治療時並未出現低血糖之副作用，但治療過程中仍需注意病患之血糖起伏。此外，肝腎功能不佳者，不宜使用metformin合併治療，以避免發生lactic acidosis之風險。

預防

最重要的是，臨床醫師需要對抗精神病藥物導致之體重及代謝異常提高警覺。如有可能，於治療初期即選用相關風險較低的藥物 (aripiprazole, ziprasidone 或 amisulpiride)，並鼓勵病患及家屬提早注意飲食及增加運動量。另外有研究指出，若於初次給予抗精神病藥物治療時即合併給予metformin，有助於減輕抗精神病藥物對體重之負向影響¹¹，然此預防方式是否適合廣泛施行，仍需更多臨床證據的累積。

結論

抗精神病藥物的發展，固然取得新的成

效，但也造成新的臨床問題。新一代抗精神病藥物導致的代謝異常，對精神科病患之生活品質、預後均有重大的影響。相關問題值得更多科別(如家醫科、內分泌科、心臟科)的同仁一起關心。

參考文獻

1. Huang MC, Lu ML, Tsai CJ, et al: Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in taiwan. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 120: 274-80.
2. Hsiao CC, Ree SC, Chiang YL, et al: Obesity in schizophrenic outpatients receiving antipsychotics in taiwan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2004; 58: 403-9
3. Chien IC, Hsu JH, Lin CH, et al: Prevalence of diabetes in patients with schizophrenia in taiwan: A population-based national health insurance study. *Schizophr Res* 2009; 111: 17-22.
4. Hsu JH, Chien IC, Lin CH, et al: Hyperlipidemia in patients with schizophrenia: A national population-based study. *Gen Hosp Psychiatry* 2012; 34: 360-7.
5. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes care* 2004; 27: 596-601.
6. Newcomer JW: Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: A comprehensive literature review. *CNS drugs* 2005;19 Suppl 1: 1-93.
7. Allison DB, Newcomer JW, Dunn AL, et al: Obesity among those with mental disorders: A national institute of mental health meeting report. *Am J Prev Med* 2009; 36: 341-50.
8. Gohlke JM, Dhurandhar EJ, Correll CU, et al: Recent advances in understanding and mitigating adipogenic and metabolic effects of antipsychotic drugs. *Front Psychiatry* 2012; 3: 62.
9. Wu RR, Zhao JP, Jin H, et al: Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 185-93.
10. Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A, et al: Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr bull* 2014.
11. Wu RR, Jin H, Gao K, et al: Metformin for treatment of antipsychotic-induced amenorrhea and weight gain in women with first-episode schizophrenia: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 813-21. 