

淺談精神分裂症病人與代謝症候群

行政院衛生署胸腔病院藥劑科藥師 陳建坊

行政院衛生署嘉南療養院醫師 林界男

摘要

患有嚴重精神病例如精神分裂症與雙極性躁鬱症的病人，較一般人有較高代謝症候群的盛行率。在這些心血管-代謝風險因子中，部份因素也是因為精神病人不健康的生活型態所造成，包括不良的飲食及生活習慣。然而，近幾年來卻發現，抗精神病藥物存在著造成體重增加、血糖及血脂異常等代謝方面不良反應之風險。因此在抗精神病藥物的選擇上，除了療效外，也必須要考量病人心血管及代謝生理狀況與藥物可能帶來的不良反應之風險。在全人照護的精神下，藉由多方醫療專業的介入，將可兼顧抗精神病藥物的療效及安全，並促進病人邁向正常、健康之生活型態。

關鍵字：精神分裂症、代謝症候群、抗精神病藥物、schizophrenia、metabolic syndrome、antipsychotic medications

壹、前言

患有嚴重精神病（severe mental disease, SMI）例如精神分裂症（schizophrenia）與雙極性躁鬱症（bipolar disorder）的病人，較一般人約有高於2-3倍的死亡風險¹，其中，SMI的病人約有高於一般人2倍的風險會死於心血管疾病（cardiovascular disease, CVD）¹。從表一可得知，SMI的病人在較高比率會出現體重增加、抽菸行為、高血糖/糖尿病、高血壓及高血脂之現象²。在這些心血管-代謝風險因子中，部份因素也包括精神病人不健康的生活型態所造成，包括不良的飲食及生活習慣。然而，近幾年卻發

現，抗精神病藥物對於這些風險因子也扮演著負面影響的角色³。

表一 精神分裂症與雙極性躁鬱症之病人與一般人比較之心血管疾病危險因子之盛行率及相對危險性（relative risk, RR）²

風險因子	Estimated prevalence, % (RR)	
	精神分裂症	雙極性躁鬱症
肥胖 (obesity)	45-55 (1.5-2)	21-49 (1-2)
抽菸 (smoking)	50-80 (2-3)	56-68 (2-3)
糖尿病 (diabetes)	10-15 (2)	8-17 (1.5-2)

高血壓 (hypertension)	19-58 (2-3)	33-61 (2-3)
血脂異常 (dyslipidaemia)	25-69 (≤ 5)	23-38 (≤ 3)
代謝症候群 (metabolic syndrome)	37-63 (2-3)	30-49 (1.5-2)

貳、代謝症候群

一、何謂代謝症候群

代謝症候群 (metabolic syndrome) 是一群代謝異常的組合，包括有高血壓、高血糖、血脂異常與肥胖，尤其好發於中廣型肥胖的體態。因此，代謝症候群也會成為心血管疾病形成的風險。對於造成代謝症候群的原因目前仍不清楚，但被認為與胰島素抗性 (insulin resistance) 有關，也因此代謝症候群又可稱為胰島素抗性症候群 (insulin resistance syndrome)。代謝症候群的發生與年齡、生活型態 (飲食、運動) 及遺傳基因有關，而肥胖及缺乏運動的生活型態是重要的潛在危險因子。

表二 代謝症候群之診斷標準⁴⁻⁷

	ATP III	IDF	Update ATP III	國民健康局 (2006)
腰圍	男性 ≥ 102 cm 女性 ≥ 88 cm	男性 ≥ 102 cm、 女性 ≥ 88 cm for Caucasians 亞洲人： 男性 ≥ 90 cm、女性 ≥ 80 cm		男性 ≥ 90 cm 女性 ≥ 80 cm
血壓(BP)上升 (收縮壓systolic blood pressure, SBP; 舒張壓diastolic blood pressure, DBP)	SBP ≥ 130 mmHg/ DBP ≥ 85 mmHg	SBP ≥ 130 mmHg/ DBP ≥ 85 mmHg 或已服藥治療		SBP ≥ 130 mmHg/ DBP ≥ 85 mmHg 或已服藥治療
空腹血糖值 (fasting glucose, FG)上升	FG ≥ 110 mg/dL	FG ≥ 100 mg/dL 或已服藥治療		FG ≥ 100 mg/dL 或已服藥治療
三酸甘油酯 (triglyceride, TG)上升	TG ≥ 150 mg/dL	TG ≥ 150 mg/dL 或已服藥治療		TG ≥ 150 mg/dL 或已服藥治療

二、診斷標準

目前有多種代謝症候群的定義，常用的包括：2001年美國國家膽固醇教育計劃成人治療指引第三版⁴ (the national cholesterol education program adult treatment panel III, NCEP-ATP III)、2005年國際糖尿病聯盟⁵ (international diabetes federation, IDF) 及2005年美國國家膽固醇教育計劃成人治療指引第三版之修訂版之代謝症候群診斷標準⁶ (update ATP III)。國內則由行政院衛生署國民健康局於2004年制定台灣的代謝症候群診斷標準，並於2006年加以修訂⁷。IDF與update ATP III都對亞洲地區的腰圍另訂定標準⁵⁻⁶。表二列出上述幾項代謝症候群的定義，其中IDF把腹部肥胖列為必要條件，再加上若有其他四項中的兩項 (含) 以上，即可診斷為代謝症候群。而update ATP III並未把腹部肥胖列為必要條件，而是只要有五項因子中三項 (含) 以上即診斷為代謝症候群。我國國健局亦採用五項中三項 (含) 以上之診斷標準。

	ATP III	IDF	Update ATP III	國民健康局 (2006)
高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-C) 過低	男性<40 mg/dL 女性<50 mg/dL	男性<40 mg/dL 女性<50 mg/dL 或已服藥治療		男性<40 mg/dL 女性<50 mg/dL

三、盛行率

對於一般民眾代謝症候群的盛行率，若以update NCEP-ATPIII中之亞洲版腰圍標準做的研究顯示：台灣之盛行率為15.7%⁸，韓國為24.1%。日本則使用不同的腰圍標準（女性90公分，男性85公分），其成人盛行率為7.8%⁹。若使用IDF診斷標準，台灣成年人的盛行率為14.3%（男：16.1%，女：13.3%）⁸，但若使用台灣2006年診斷標準，盛行率則增加為17.6%（男：20.4%，女：15.3%）⁸。然而對於精神分裂症患者代謝症候群的盛行率，大約是高出於一般人的2-3倍²。此外，有學者發現在這些精神病人中竟有高達88%的病人有血脂異常，62%的病人有高血壓及38%的病人有糖尿病的問題卻都未接受相關疾病的治療¹⁰。

參、抗精神病藥物的影響

在一篇研究報告指出，若將初次發病的病人分別以第一代及第二代抗精神病藥物來做治療，經過3年後，第二代抗精神病藥物治療的病人之代謝症候群的發生率約高出於以第一代抗精神病藥物治療的病人2倍以上（27.8% vs. 9.8%）¹¹；另一研究亦顯示，若對沒有代謝症候群病人以第二代抗精神病藥物來治療，則其日後產生代謝異常的風險顯著偏高（odds ratio 3.6）¹¹。從表三可以窺知，部份第二代抗精神病藥物對於代謝相關方面（體重、血糖及血脂）具有負面影響²。

使用抗精神病藥物會增加引起代謝症候群的風險，部份因素與其會誘發體重增加的

不良反應有關²；有學者則認為這和抗精神病藥物對於各受體（receptor）之作用能力而引起體重增加或其他代謝異常相關（表四）^{2,12}；對於造成體重增加的不良反應可能與histamine H₁ receptor、dopamine D₂ receptor、5-HT_{2C} receptors的拮抗作用及serotonin 5-HT_{1A} receptor的部分致效劑作用（partial agonist activity）相關；對於增加糖尿病風險的不良反應則與histamine H₁ receptor、muscarinic M₃ receptor 及serotonin 5-HT_{2C} receptor相關；對於造成血脂異常的不良反應，目前則尚不清楚其機轉¹³。此外，有學者也發現抗精神病藥物會因為作用在大腦多巴胺回饋系統（dopamine reward system）而導致食慾增加¹⁴。

表三 第二代抗精神病藥物與代謝異常不良反應³

藥物學名	體重增加 (weight gain)	糖尿病風險 (risk for diabetes)	惡化血脂值 (worsening lipid profile)
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Risperidone	++	D	D
Quetiapine	++	D	D
Aripiprazole	+/-	-	-
Ziprasidone	+/-	-	-

+ : increase effect; - : no effect; D: discrepant results.

表四 抗精神病藥物的受體作用與藥物副作用之相關性¹³

受體作用 (receptor activity)	副作用 (side effects)
Histamine H ₁ antagonism	體重增加、糖尿病、鎮靜
Serotonin 5-HT _{1A}	體重增加
Serotonin 5-HT _{2C} antagonism	體重增加、糖尿病
Dopamine D ₂ antagonism	錐體外徑路症候群、體重增加、泌乳激素異常
Muscarinic M ₁ antagonism	抗膽鹼作用(口乾、視覺模糊、便秘)
Muscarinic M ₃ antagonism	糖尿病

肆、定期生理監測與生活習慣介入

一、藥物治療前之生理篩檢

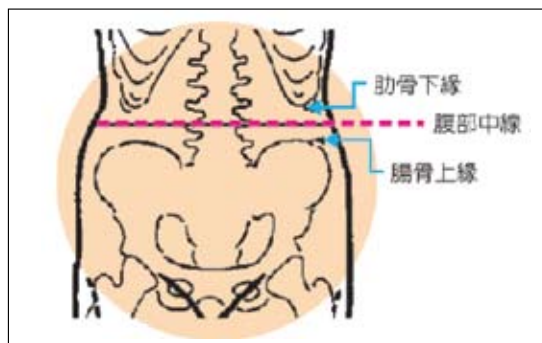
精神科醫師在選用抗精神病藥物治療前，應先了解病人與親屬的家族中是否有心血管疾病、肥胖、糖尿病及血脂異常等病史，並進行篩檢及取得病人相關生理數據：

1. 測量身高及體重（可以取得BMI值）；
2. 測量腰圍⁷（判讀腰圍的正確方法為：測量肋骨下緣至腸骨上緣的腹部中線，如圖一）；
3. 測量血壓；
4. 檢測空腹血糖值與血脂值。

之後，醫師應將病人現有的心血管及代謝危險因子與藥物可能造成代謝異常的副作用做為選擇治療藥物的合併考量。當然，如果病人本身就已存在有心血管或代謝方面的疾病，則應給予適當的降血壓、降血糖及降血脂的藥物治療，或轉介其他相關的專科醫師來處置。

二、藥物治療後之定期生理監測

除了抗精神病藥物對病人帶來代謝異常之風險外，許多SMI的病人也較缺乏健康照護的觀念，亦較少有機會去施行身體健



圖一 腰圍測量方式

檢。近幾年來，美國糖尿病協會與精神病協會（American diabetes association/American psychiatric association）針對第二代抗精神病藥物訂定出定期生理篩檢及監控的準則（表五）³。

表五 使用第二代抗精神病藥物之生理監測準則³

	第1次 (基準)	4週	8週	12週	每季	每年	每5年
個人及家族病史	✓					✓	
體重 (BMI)	✓	✓	✓	✓	✓		
腰圍	✓					✓	
血壓	✓			✓		✓	
飯前血糖值	✓			✓		✓	
飯前血脂值	✓			✓			✓

三、治療期間的飲食及生活習慣之介入

為了避免病人在治療期間體重過度增加，病人的飲食及生活習慣的控制及改變也應該在藥物治療之後開始介入。在飲食方面，應減少飽和脂肪酸與膽固醇及增加纖維質的攝取。在生活習慣方面，應增加運動量及戒菸。研究報告指出，降低10%的膽固醇指數將可降低約30%的心血管疾病風險；降低4-6%的血壓值將可降低約15%的心血管疾

病風險。戒菸則可以降低約50-70%的心血管疾病發生率。維持BMI值低於25 kg/m²則可降低約35-55%的心血管疾病風險；維持固定的運動習慣，例如每天快速走行（brisk walk）約20分鐘亦具相似的效果¹⁵。以上這些研究報告的成效同樣可以運用於SMI的病人，然而目前仍缺乏相關研究來確認這些生活型態改變介入後之短期效益及長期改變後的成果。

伍、結論

代謝症候群是罹患糖尿病或心血管疾病之危險因子聚集的現象，因而增加糖尿病及心血管疾病之死亡率。患有嚴重精神病的病人高度存在著代謝症候群與其它心血管疾病的危險因子，然而目前對於造成病人代謝異常的機轉仍不清楚，可能和遺傳基因、使用抗精神病藥物（尤其是第二代抗精神病藥物）及生活型態（如活動力低、吸菸和飲食習慣）有關。因此，在選用抗精神病藥物治療之前，必須特別警覺到藥物可能帶來代謝方面的不良反應，並在藥物的治療效果之間做出適當的評估與選擇。在藥物治療過程中，藥師應可適時提醒醫師定期檢測病人相關生理生化值，並檢視病人臨床反應以提供醫師更恰當的用藥建議。在全人照護的精神下，藉由多方醫療專業的介入，將可兼顧抗精神病藥物的療效與用藥安全，並促進病人邁向正常、健康之生活型態。

參考資料：

1. Saha S, Chant D, Mcgrath J: A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1123-31.
2. Marc De Hert, Vincent Schreurs, Davy Vancampfort, et al: Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry* 2009; 8: 15-22.
3. American Diabetes Association/American Psychiatric Association. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 596-601.
4. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97.
5. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366(9491): 1059-62.
6. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112(17): 2735-52.
7. 行政院衛生署國民健康局96年預防代謝症候群-學習手冊 <http://www.bhp.doh.gov.tw/BHPnet/Portal/file/ThemeULFile/200802210356302674/%e5%ad%b8%e7%bf%92%e6%89%8b%e5%86%8a%e5%85%a8%e6%96%87%e6%aa%94.rar>
8. Hwang LC, Bai CH, Chen CJ: Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2006; 105: 626-35.
9. Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, et al: Prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb* 2006; 3: 202-8.
10. Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC, et al: Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res* 2006; 86: 15-22.
11. De Hert M, Hanssens L, Wampers M, et al: Prevalence and incidence rates of metabolic abnormalities and diabetes in a prospective study of patients treated with second-generation antipsychotics. *Schizophr Bull* 2007; 33:

- 560.
12. Newcomer JW: Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005; 19: 1-93.
 13. Nasrallah HA: Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Molecular Psychiatry* 2008; 13: 27-35.
 14. Elman I, Borsook D, Lukas SE: Food intake and reward mechanisms in patients with schizophrenia: implications for metabolic disturbances and treatment with second-generation antipsychotic agents. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 2091-120.
 15. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, et al: Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005; 150: 1115-21.

People with Schizophrenia and Metabolic Syndrome

Chen, Chien-Fang¹, Lin, Chieh-Nan²

Department of Pharmacy, Chest Hospital, DOH, Taiwan¹

Department of Geriatric Psychiatric, Jianan Mental Hospital, DOH, Taiwan²

Abstract

People with severe mental illnesses (SMI), such as schizophrenia and bipolar disorder, have an increased prevalence rate of metabolic syndrome and more risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes. Parts of the reasons are caused by their unhealthy lifestyle, including bad diet and sedentary behavior. But over recent years, it has become obvious that those antipsychotic medications have associated with well-defined adverse reactions in weight gain, changes in glucose and dyslipidemia. When choosing treatment medication, physicians should not only consider the efficacy but also patients' cardiovascular and metabolic syndrome risks and adverse reactions caused by medication. Multidisciplinary assessment of psychiatric and medical conditions is needed. Psychiatric treatment facilities should offer and promote healthy lifestyle interventions.