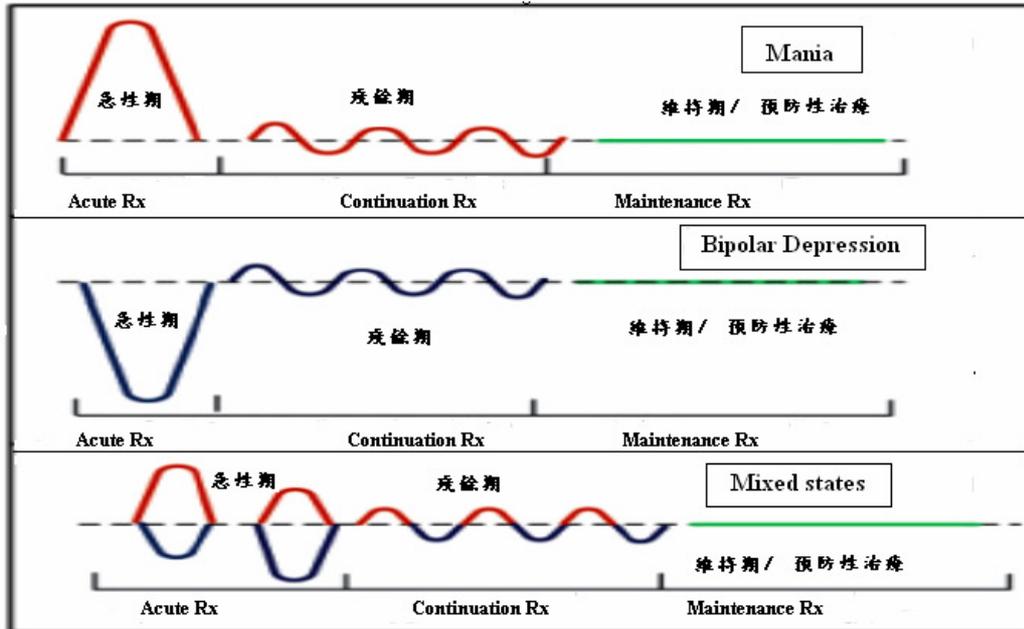


# 雙極性疾患

## 一、臨床診斷

雙極性疾患又稱為躁鬱症 (bipolar disorder、bipolar affective disorder)。臨床疾病過程中，情緒呈現兩個極端的變化，患者出現循環週期性躁症期(情緒過度高昂)和憂鬱期的表現。由於此疾病的兩項情緒特性，根據精神疾病診斷準則第四版(DSM-IV)，雙極性疾患分為四類，包含第一型雙極性疾患(bipolar I disorder)、第二型雙極性疾患(bipolar II disorder)、循環性疾患(cyclothymic disorder)及其他未註明型的雙極型疾患(bipolar disorder not otherwise specified)。



[第一型躁鬱症](#)

bipolar I disorder

[第二型躁鬱症](#)

bipolar II disorder

[循環型疾患](#)

Cyclothymic disorder

診斷特徵	第一型雙極性疾患	第二型雙極性疾患	循環型疾患
躁症/輕躁	至少一次躁症發作或混合發作	至少一次輕躁發作；無躁症發作或混合發作的病史	至少兩年，有多次輕躁症狀的時期，但不完全符合躁症或輕躁發作的準則
重鬱症	非必須	必須	至少兩年，有多次憂鬱症狀的時期，但不完全符合鬱症發作的準則。

另外由德國學者 Kraepelin 提出雙極性病譜疾患 (bipolar spectrum disorder) 的概念，是一發展中的診斷概念，包含輕型雙極性疾患 (soft bipolar disorder) 或閾值下雙極性疾患 (subthreshold bipolar disorder)、輕躁發作、躁症發作、混合狀態、抗憂鬱劑誘發輕躁、憂鬱病史伴隨高昂性格及復發性重鬱症合併雙極性家族史等，終生盛行率比傳統 (1~1.6%) 的雙極性疾患要高 (2~6.5%)。<sup>1</sup>

雙極性疾患的輕躁發作不易被發覺，患者大多在憂鬱期才來就醫，使臨床醫師容易誤診為單極性重鬱症，單獨使用抗憂鬱劑的結果，不但臨床症狀無法改善，反有可能使患者出現輕躁、躁症、快速循環或混合狀態，增加患者痛苦、拖延病程、加重憂鬱、甚或自殺。臨床醫師在診治憂鬱症患者時，需要考慮是否有雙極性病譜疾患的可能性。

雙極性疾患發病年齡平均 15~30 歲，發病年齡小於 20 歲者約 25%。男女性別盛行率無顯著差異。危險因子有遺傳、物質濫用、社經地位、憂鬱等。一項相關流行病學研究第一型雙極性疾患物質濫用終身盛行率為 60.7%，其中以酒精最為常見。<sup>2</sup>

## 二、臨床表現與分類

大多數雙極性疾患一開始表現憂鬱症狀，且會一再復發，雖然有10~20% 的患者只有呈現躁期的症狀，但大多都會經歷躁期與鬱期的交替症狀，躁症的症狀通常會很快發作（數小時至數天之內），且可能持續數週至數個月。每次的再發作都會比上一次發作症狀嚴重且持續較久，所以預防性的藥物治療是相當重要。病患雙極性疾患的病患預後較單極性的憂鬱症為差。一項四年長期追蹤的研究顯示；酒精濫用、精神病症、憂鬱症狀和男性是屬於預後較差。躁症症狀持續期較短、疾病較晚發、較少自殺意念、較少合併精神及內科問題者預後較好。<sup>3</sup>

## Clinical features of bipolar disorder

### Mania symptoms

症狀 1 是必要條件，其他症狀要出現至少三個，且連續發生一週以上

- 1.情緒容易波動或是易怒
2. 誇張的膨脹自信心、自大
- 3.睡眠需求減少
- 4.不能克制地多話
- 5.思考飛躍、思緒奔馳
- 6.注意力分散
- 7.增加目的取向的活動(如：性活動、政治活動、宗教活動等)或精神激躁不安。
- 8.過分參與極可能帶來痛苦後果的娛人活動(如：瘋狂採購、魯莽駕駛等)。



### Depressive symptoms

其中症狀 1、2 必須至少含有其中一項，並至少需再出現四種症狀，同時持續達兩週以上

- 1.情緒低落
- 2.明顯對事物失去興趣
- 3.胃口改變，體重明顯變化增加或減少
- 4.失眠或嗜睡
- 5.疲倦或失去活力
- 6.動作遲緩或因不安活動量增加
- 7.無價值感或過強的罪惡感
- 8.無法有效思考、注意力不集中或猶豫不決
- 9.自殺的念頭。有計畫或行為出現

## 三、藥物治療策略

依照美國精神科醫學會(American Psychiatric Association, APA) 治療指引，藥物選擇需依照診斷與病程變化，以情緒穩定劑合併非典型抗精神病藥物為主，治療過程中須考量用藥安全、病人的順服性及病識感，並以能維持正常生活功能為目標。

雙極性疾患治療藥物包括情緒穩定劑(如：lithium, valproate, carbamazepine, lamotrigine 等)、非典型抗精神病藥物、抗憂鬱藥物等，而藥物選擇依治療指引、病人臨床表徵與療效證據，如表1、表2。

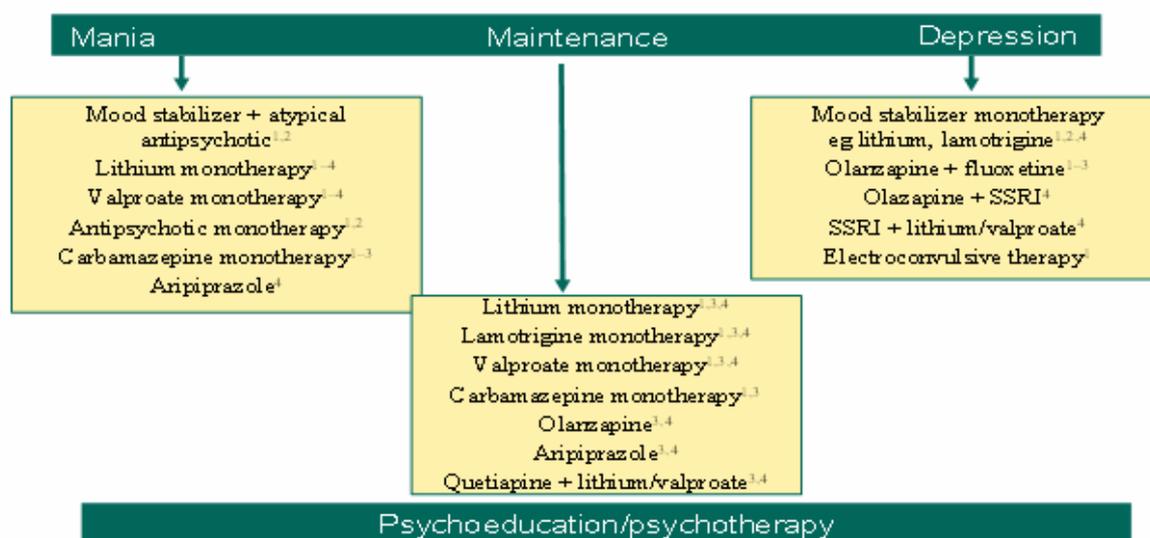
維持期之預防性治療以 lithium 或 valproate 合併非典型抗精神病藥物為第一線治療，並視病情加上苯二氮平( benzodiazepine, BZD) 短期症狀控制。若第一線情緒穩定劑無明顯療效，可考慮換成 carbamazepine，但 carbamazepine 具肝臟酵素誘導與潛在的藥物交互作用，如誘導肝臟酵素CYP3A4，增快 quetiapine 代謝，降低 quetiapine 約30% 血中濃度，需增加服藥頻率及增加劑量才能達到預期效果。建議兩者避免併用。在CANMAT治療指南中，預防雙極性疾患不再建議用 gabapentin、topiramate或任何抗憂鬱劑；也不建議；典型抗精神病藥物 flupenthixol，因 flupenthixol 用於治療精神分裂症、其它精神疾病，及輕至中度憂鬱症。不應使用於雙極性疾患，以免誘發躁症，如表3。

表1. FDA-Approved Agents for Bipolar Disorder

Acute Mania	Maintenance	Acute Depression
Year/Drug	Year/Drug	Year/Drug
1970 Lithium	1974 Lithium	2003 Olanzapine-fluoxetine combination
1973 Chlorpromazine	2003 Lamotrigine	2007 Quetiapine
1994 Divalproex	2003 Olanzapine	
2000 Olanzapine*	2005 Aripiprazole	
2003 Risperidone*	2008 Quetiapine**	
2004 Quetiapine*		
2004 Ziprasidone		
2004 Aripiprazole		
2004 Carbamazepine		
2004 Carbamazepine ER		
2005 Divalproex ER		

\*Adjunctive as well as monotherapy \*\*Adjunct to lithium or divalproex

表2、Treatment Options for Bipolar Disorder<sup>1,2</sup>



SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor

1. APA (American psychiatric association) Practice Guidelines, 2nd edition 2002; [http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/loadGuidelinePdf.aspx?file=Bipolar2ePG\\_05-15-06](http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/loadGuidelinePdf.aspx?file=Bipolar2ePG_05-15-06);
2. Prim Care Companion J Clin Psychiatry, Academic Highlights 2008;10:391-402;
3. Product SmPC, electronic Medicines Compendium (eMC); <http://emc.medicines.org.uk>;
4. Yatham et al. Bipolar Discrd 2009;11:225-255

**表3、CANMAT Guidelines: Update 2009 Maintenance Therapy**

<b>First-line treatment</b>	Lithium, lamotrigine monotherapy (limited efficacy in preventing mania), divalproex, olanzapine, quetiapine, lithium or divalproex + quetiapine, risperidone (LAI*), adjunctive risperidone (LAI), aripiprazole (mainly for preventing mania), adjunctive ziprasidone
<b>Second-line treatment</b>	Carbamazepine, lithium + divalproex, lithium + carbamazepine, lithium or divalproex +olanzapine, lithium + risperidone, lithium + lamotrigine, olanzapine + fluoxetine
<b>Third-line treatment</b>	Adjunctive phenytoin, adjunctive clozapine, adjunctive ECT, adjunctive topiramate, adjunctive omega-3-fatty acids, adjunctive oxcarbazepine, or adjunctive gabapentin
<b>Not recommended</b>	Adjunctive flupenthixol, monotherapy with gabapentin, topiramate or antidepressants

Yatham LN, et al. *Bipolar Disord.* 2009;11(3):225-55. \* LAI: long-acting intramuscular injectable

#### 四、甲狀腺疾病與雙極性疾患<sup>3,4</sup>

甲狀腺疾病有時會以神經症狀或精神症狀呈現，在精神症狀方面尤其會影響認知功能及情緒狀態。曾有研究發現，在精神科住院病人當中，至少有百分之十的病人其血清抗甲狀腺過氧化酶抗體( anti-TPO, thyroid peroxidase antibodies )，抗甲狀腺刺激素受器抗體( TSH receptor antibodies )，或甲狀腺刺激素( TSH )有一項異常。

甲狀腺機能亢進，在臨床上可分為明顯( overt )和亞臨床型。所謂明顯甲狀腺機能亢進，例如 Graves' disease 是一種自體免疫的甲狀腺疾病，除了有眼球突出、白斑、脛前黏液水腫等症狀外，精神相關的症狀則有：情緒起伏、不適切的暴躁脾氣、異常愉悅、陣發性大哭、注意力分散、近期記憶缺損、和嚴重精神病和幻覺。

所謂亞臨床型甲狀腺機能亢進是指血清中游離型甲狀腺素( free T4 )和游離型三碘甲狀腺素( free T3 )在正常範圍內，而血清中 TSH 較正常值為低的狀況，病人通常不會有明顯甲狀腺機能亢進的相關症狀，但可能存在全身無力、心搏過速、神經質、與焦慮等非特異症狀。

關於血清中 T4 和 TSH 對精神症狀的影響，有研究指出亞臨床型甲狀腺機能亢進的病人若是呈現較高的總甲狀腺素值( total T4 )，會有較多的精神症狀，尤其是緊張( nervous )這個症狀。而血清中 TSH 或 TRH 的濃度在症狀上的影響迄今還不清楚，TSH 的分泌減少還沒有被發現和任何特殊之情感性疾患有關。而甲狀腺疾病的新陳代謝異常所引起躁症發作具有可逆性，只要矯正原因即可有效改善精神症狀，因此情感疾病住院時，安排甲狀腺功能檢查的重要性，然而在相關檢查結果的詮釋上，應該和疾病史及臨床症狀相配合，加上後續追蹤，才能獲得確實的診斷與進行適切的治療。

**表 4、甲狀腺亢進**

生檢值	症狀
T4 大於 4.0 ~12.0 ng/dL	可能眼突、脖子腫
T3 大於 0.25 ~0.45 ng/dL	可能出現 焦慮、緊張、失眠
TSH 小於 0.35~4.94uIu/mL	可能心悸、手抖、躁熱
	可能體重下降, 胃口增加
	可能軟便、腹瀉
	可能月經異常 (量少、停經)、不孕
	Cholesterol ↓, GOT, GPT ↑

**表 5、甲狀腺低下**

生檢值	症狀
T4 小於 4.0 ~12.0 ng/dL	可能神情淡漠、憂鬱
T3 小於 0.25 ~0.45 ng/dL	可能出現 易疲憊、嗜睡
TSH 大於 0.35~4.94 uIu/mL	可能關節酸痛
	可能臉腫、舌頭肥大、皮膚乾燥、體重增加
	可能嚴重便秘
	可能月經異常 (量及時間增加)、不孕
	Cholesterol ↑, LDL, CPK, GOT, GPT↑

五、ADR 案例討論<sup>2,5,6</sup>

1、案例一：討論 HLA-B\* 1502 檢測 negative，卻有疑似 carbamazepine 引起皮膚黏膜藥物不良反應兩次通報之案例。

本案例 31 歲門診女性病患，診斷 296.44 Bipolar affective disorder manic, severe specified as with psychotic behavior。2012/01/31 HLA-B\* 1502 檢測 negative。有兩次疑是 carbamazepine 引起皮膚黏膜藥物不良反應通報。

第一次通報 2012/03/29。2012/03/01門診處方新增 carbamazepine，藥服用後因右手臂及臉部起紅疹。左手臂、軀幹及下肢無過敏反應。(病患無法明確表達發現日期)(照片一、二)。當時懷疑病患自我照顧能力不佳，引起皮膚起紅疹，Naranjo scale 評估為 2 分。2012/03/29 carbamazepine DC 改為 valproate。

第二次通報 2012/11/08。2012/05/03 因病情變化，門診處方再次加上 carbamazepine。但因病患排斥服用 carbamazepine，直至醫師一再衛教病患於同年八月才依醫囑服藥。查閱病歷記載 2012/08/16 Ramin ( Diphenhydramine 25mg/cap) 1 # x 28 days PRN，病患主訴身體會癢。(Ramin 1# PRN HS 2012/08/16 ~ 12/05)。藥物不良反應通報；臉部、左手、兩手背有約 0.1~0.2 公分稀疏點狀紅疹 (未突起)。右手手肘內側 (手臂內彎曲部位)、左測頸部 0.2~0.5 公分紅疹 (有突起)。兩臀部皆有 0.2~0.5 公分紅疹 (有突起) 及疤痕，且主訴會癢。2012/11/08 停用 Carbamazepine。Naranjo scale 評估為 7 分。(照片三、四、五)。

在藥物所造成的不良反應中，皮膚黏膜是最常受影響的部位。這類的不良反應，輕者會使患者出現一些輕微的搔癢或疹子，嚴重的卻可能造成危及病人性命的情形。皮膚的不良反

應可以分為 maculopapular eruption ( MPE ), hypersensitivity syndrome ( HSS ), Stevens- Johnson syndrome ( SJS )與 toxic epidermal necrolysis ( TEN )。MPE屬於比較輕微的反應，皮膚出現小的紅斑及丘疹，通常在停藥後1~2週退去。HSS 通常會伴隨著一些全身性的反應，如發燒、關節痛、嗜酸性白血球過多、淋巴結病變等，以及皮膚的紅疹，HSS另外會有皮膚脫落的情形。Stevens-Johnson syndrome ( SJS )及 toxic epidermal necrolysis( TEN )即屬於嚴重的皮膚黏膜反應，兩者主要的差別在於嚴重度及體表受影響範圍的大小。SJS、TEN 與 MPE、HSS 大的差別是前二類屬於有水泡的皮膚不良反應，後二則非。

Hung 等人在 2006 年發表了關於 SJS 與 HLA-B 的研究，研究發現 100% CBZ-SJS 的病患身上都檢測到了 HLA-B\*1502 基因，而 CBZ-tolerant 只有 3% 有(odds ratio = 2,504)。此研究確認了具有 HLA-B\*1502 的漢民族與使用 carbamazepine 發生 SJS 的高度相關性。Hung 等人接下來再做接續的研究，發現 HLA-B\*1502 與 CBZ-SJS/TEN 有強烈的關係，但是此基因並未在 MPE(maculopapular eruption) 或 HSS(hypersensitivity syndrome) 的病人上發現。



照片一、2012/3/29 額頭紅疹



照片二、2012/3/29 右手臂紅疹



照片三、2012/11/08 左測頸紅疹(有突起)



照片四、2012/11/08右手手肘內側紅疹(有突起)



照片五、2012/11/08 臀部0.2~0.5公分紅疹(有突起)及疤痕

## 2、案例二：討論疑似 carbamazepine 併用 valproate 引起皮膚黏膜藥物不良反應之案例。

本案例 68 歲住院男性病患，診斷 296.44 Bipolar affective disorder manic, severe specified as with psychotic behavior。因 2012/03/02 開立 valproate，電子藥歷系統警示；此病患曾於 2008/09/23 藥物不良反應通報疑似 carbamazepine 併用 valproate 引發疑似 Steven - Johnson Syndrome (照片六、七)。病歷記載當時 valproate 已服用兩天，因病情不穩定加上 carbamazepine，併用 13 天後；病患四肢、背部、胸、腹出現規則且邊緣明顯的紅疹，且在嘴唇也有明顯的水泡、weakness、fever 38.5°C、Oral ulcer、臉部潮紅，先停 Carbamazepine，但 7 天後症狀仍持續 Oral ulcer、眼睛紅、眼睛模糊、fever、身上有紅疹，再停 valproate，約 3~4 天後緩解。追蹤本案例再次開立 valproate 至今無特殊不良反應。

臨床研究發現 carbamazepine 與 valproic acid 併用，會與蛋白質競爭結合，發生延遲中等級嚴重度 (moderate) 二級藥物交互作用，增加游離態 carbamazepine 濃度，增加產生顫抖、複視、頭痛、噁心嘔吐、癲癇發作等副作用。增加 Valproic acid 清除率，降低其療效。因此美國精神醫學會、德州精神醫學會 (Texas Psychiatric Association) 與加拿大雙極性疾患治療指引，都不建議這兩種藥物併用。另外臺灣也有相關研究顯示此兩種藥物併用增加發生 Stevens-Johnson syndrome、Erythema multiforme、Toxic epidermal necrolysis 機率。



水泡

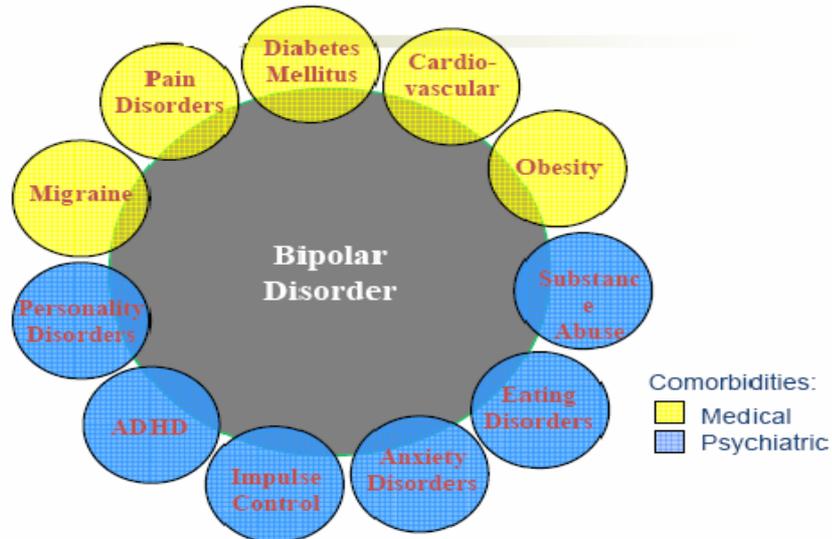


2008/9/23 病患主訴喉嚨痛，個案的四肢、背部、胸、腹出現規則且邊緣明顯的紅疹，且在嘴唇有明顯的水泡，上顎發紅，體溫 38.5°C。懷疑是 Steven Johnson Syndrome.

## 六、治療雙極性疾患的挑戰

雙極性疾患是多重面向的疾病，其共病症狀如人格障礙、注意力缺陷、過動、衝動控制差、焦慮、暴飲暴食、疼痛障礙、睡眠紊亂、物質濫用等易造成誤診，延誤治療。也可因藥物副作用造成肥胖、代謝症候群、心臟血管疾病、偏頭痛等減低病患醫囑性，亦因雙極性疾患病情快速變化造成藥物反應不佳、缺乏醫療長期追蹤及家庭、社會關懷、以及疾病污名化；有很高自殺死亡率。雙極性疾患是一種慢性化疾病，與病患併肩合作找出最適合、副作用最少的藥物，接受疾病接受治療，使病患恢復社交、職業及其他各方面功能。

## Comorbidities: Multidimensionality of Bipolar Disorder



McIntyre RS, Konarski JZ et al. (2004) *Human Psychopharmacol*;19:369-386.

### 參考文獻

1. 陳興剛、周桂如、夏一新：雙極性病譜疾患。臺灣精神醫學2005;19:164-77
2. Belmaker RH: Bipolar disorder. *N Engl J med* 2004;351:476.
3. Sadock BJ, Sadock VA: Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:534-90
4. Si-Sheng Huang, Chieh-Hui Wang, Nan-Ying Chiu: Late-onset mania and subclinical hyperthyroidism: A case report. *Changhua J Med* 2004;9:272-79
5. Hazin R, Ibrahim OA, Hazin MI, Kimyai-Asadi A, Stevens-Johnson syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Ann Med*. 2008;40:129-38.
6. Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics*. 2008 Feb;18:99-107.
7. TDRF 財團法人藥害救濟基金會. Available at: <http://www.tdrf.org.tw/article.asp?channelid=A29&serial=201&click=>. Accessed 26, Oct, 2008.