

行政院國家科學委員會專題研究計畫 期中進度報告

躁鬱症復發之危險因素(1/3)

計畫類別： 個別型計畫

計畫編號： NSC92-2314-B-038-031-

執行期間： 92 年 08 月 01 日至 93 年 07 月 31 日

執行單位： 臺北醫學大學醫學系

計畫主持人： 蔡尚穎

計畫參與人員： 郭千哲，李信謙，商志雍，鐘國軒，吳佳憬，詹佳祥，黃鈞蔚，蘇宗偉

報告類型： 精簡報告

處理方式： 本計畫可公開查詢

中 華 民 國 93 年 5 月 26 日

躁鬱症復發之危險因素探討

計畫類別：☐ 個別型計畫

計畫編號：NSC 92－2314－B－038－031－

執行計畫期:2003.8.1 –2006.7.31

執行期間：2003 年 08 月 01 日至 2004 年 05 月 31 日

計畫主持人：蔡尚穎

共同主持人：

計畫參與人員： 郭千哲, 李信謙, 商志雍, 鐘國軒, 吳佳憬, 詹佳祥, 黃鈞蔚, 蘇宗偉

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)：☐精簡報告

執行單位：**執行單位:台北醫學大學 醫學系 精神科**

中 華 民 國 93 年 5 月 23 日

前言

雙相情感障礙症(Bipolar disorder, 以下簡稱躁鬱症)乃一復發(recurrent)型之情感性精神病, 一般自然病程的調查, 若未加以治療約有 93%的病患會復發(recurrence), 且會產生「激化」現象(Kindling phenomena) (Post and Weiss 1989), 亦即兩次復發的間隔會縮短。復發對於個案的影響相當廣泛, (1)精神病理層面而言, 持續的復發可能導致症狀無法完全緩解呈現慢性化, 對藥物治療效果變差, 人格特質的改變, 認知功能的下降 (Winokur et al 1994), 若持續的鬱症或混合型症狀也容易導致個案自殺死亡。(2)生理層面而言, 持續的復發也會增加心臟血管疾病或呼吸系統疾病的危險度 (Tsuang et al 1979), 也會容易改變身體的免疫調節功能 (Tsai et al 1999a)。(3)社會層面而言, 復發頻率會影響個案與家人的關係, 造成婚姻破裂或支持系統瓦解, 而再惡化其病程(Tsai et al 1999b)。**可預測復發的因素, 研究結果仍不很一致, 但欠缺生物性危險因子的研究。**在臨床上, 真正達成較有共識的預測復發的危險因子並不多, 主要較一致的結果是: 服藥配合度高明顯可降低復發率, 物質濫用明顯增加復發率, 其中使用大麻可能增加躁症, 使用酒精可能增加鬱症的頻率 (Strakowski et al 2000)。社會心理層面則家人對於個案的情緒表達狀態(affective style)(Miklowitz et al 1988)以及個案發病後之社會適應能力(Staner et al 1997), 也與個案復發有關。然而目前有關生物性的復發危險因素或指標, 均沒有研究有進一步的研究報告。

、研究目的

本研究的假設：

相較於完全緩解期, 躁鬱症病患急性期應有生理的改變, 急性發作後的心理社換環境因素與壓力、藥物治療狀況、以及發病時的特徵等, 日後復發者應有別於為復發者, 應有某些生理、精神或社會因素可以預測日後復發之危險度。

研究目的

有鑑於國際間目前尚欠缺有關躁鬱症復發之生物性危險因素的研究報告, 且社會文化的差異以及東西方個案共發物質濫用率的懸殊, 而國內尚無有關躁鬱症復發之危險因素探討, 因此主要研究目的為:

- 1.了解躁鬱症住院個案急性發作後兩年內再復發的頻度?
- 2.了躁鬱症復發者其主要特徵為何?
- 3.於急性發作以及緩解期間, 就精神病理、生理與社會三層面, 找出與復發有關的危險因素?

、文獻探討

有鑒於目前躁鬱症的預後個別之分歧性大, 且目前治病原因仍未知, 因此 Tsuang (2002) 認為積極尋找生物性的 parameter 來評估預後以及復發, 最大之重要性包含可以藉由此生物性因子推測躁鬱症的病因與確認疾病生物學機轉, 找出有效治療的方式可以進行積極預防

復發的治療模式，此生物性因子可包含腦部神經影像以及內分泌或其他分子生物領域之研究。西方之躁鬱症研究報告中，主要的限制是病患物質濫用率高，容易干擾研究結果。西方研究顯示，躁鬱症患者乃是物質濫用的最高危險群（Winokur et al., 1998），依據美國 ECA（Epidemiology Catchment Area）（Regier et al, 1990）以社區樣本的研究發現：原發性的精神疾病中最易併發（coexistence）物質濫用者為躁鬱症，第一型躁鬱症（bipolar I）物質濫用終生盛行率為 60.7%、第二型躁鬱症（bipolar II）為 48.1%物質濫用可能同時影響病程、也降低治療服藥配合度，進而增加復發率。因此以西方為主要研究報告來源的研究中，對於物質濫用的因應策略，收案標準若排除約 25-65%有物質濫用的躁鬱症患者(Brady and Lydiard 1992)，可能產生收樣的偏差，以致於影響研究結果的普遍性。若包含物質濫用者，可能因物質濫用此因素的影響涵蓋生理、心理與社會層面，且可能甚於原疾病本身影響，因此高物質濫用率可能降低研究結果的專一性。

研究方法

個案來源：

台北醫學大學附設醫院與台北市立療養院門診或住院病患。

收案條件：

- 1.符合 DSM-IV 診斷標準之 Bipolar I disorder (APA 1994)，目前楊氏躁症量表(YMRS)得分 ≥ 26 分以上且漢氏憂鬱量表(HAMD) < 10 分。
- 2.年齡介於 16~45 歲
- 3.簽署同意書者

排除條件：有下列任何一種情形不列入研究收案：

- 1.藥物中毒期或 合併其他第一軸精神疾病之急性症狀
2. 確定為器質性精神症候群 (Mental disorders due to general medical condition。
- 3.兩週之內曾有任何感染疾病、慢性發炎、免疫或代謝性之生理疾病
- 4.服用其他會影響免疫功能或代謝之藥物。

會談診斷者：精神科專科醫師

依據胡海國等(1988)發展之Psychiatrist's Diagnosis Assessment(PDA)之半結構性會談工具，以DSM-IV為診斷標準，診斷涵蓋其他第一軸之可能診斷，主要確認是否有共發物質/酒精濫用以便加以排除納入研究。若診斷不確定，由另一位精神專科醫師再進行診斷會談，以取得共識始納入研究個案。再以楊氏躁症量表(YMRS)、Halmiton憂鬱量表(HAMD)、Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) 評估症狀之嚴重度。

生活壓力評估量表,UCLA Life Stress Interview (Hammen et al 1989)：

此量表主要用於評估慢性的壓力(chronic stress)以及突發性之生活事件(episodic life event)。各種藥物或非藥物之治療介入的效果好壞，也可以透過此方法而加以釐清。個案於追蹤期間每週使用的主要藥物種類、劑量在LIFE量表中均可以加以紀錄；此外每個月接受非藥物治療的總時間也可以加以換算紀錄(Keller et al 1986)。

各種藥物或非藥物之治療介入的效果好壞，也可以透過此方法而加以釐清。個案於追蹤期間每週使用的主要藥物種類、劑量在LIFE量表中均可以加以紀錄；此外每個月接受非藥物治療的總時間也可以加以換算紀錄(Keller et al 1986)。

研究步驟

首次評估：(急性期)

病患急性期時對病患抽取靜脈血液，並評估發作當時症狀嚴重度(YMRS, HAMD, SAPS)、此次急性發作前的壓力 (UCLA Life Stress Interview) 與社會功能(LIFE)以及人口基本學特徵 (包括出生年月、教育程度、職業、婚姻狀態、居住狀態、家族病史)，並記錄身高、體重、用藥狀況、抽血前一天睡眠長度等。

緩解期(remission)之血液取樣與評估：

於個案 YMRS<6, HAMD<8, and SAPS <3 之後，視為症狀緩解期，再空腹於相同時段內抽血。並測量血中藥物濃度。

出院後持續追蹤：完全緩解(recovery)期

- (1) 追蹤期間無復發者：每 6 個月再與個案聯絡，以 LIFE 的長期追蹤方式，評估病患是否有復發，並評估六個月中的症狀、社會心理狀態，藥物與配合度，並再抽靜脈血一次。此六個月追蹤預計每一位個案至少完成 1 年的追蹤共抽血 4 次，至多追蹤訪談兩年，若無復發則不再抽血。

實驗室檢驗：

將針對前述文獻回顧中提及可能相關的檢驗值包括:血液分析(尤其是白血球)、血糖、血脂肪(triglycerine, cholesterol)、甲狀腺素(T₄)、 Aspartate transaminase (formerly GOT)、 Alanine transamine (formerly GPT)以及使用治療藥物之濃度。由病患就醫之醫院的檢驗單位。血清中之sIL-2R與TfR：目前血清存放於-80度之冰箱中，依據原計劃當完成一年之追蹤再一起進行生化實驗。

預期完成工作項目

研究時程

- 第一年：收集新個案，開始每六個月追蹤訪談一次，預計至少可以收集 40 位住院個案（說明：扣除研究進行前 3 個月之訓練準備期，以每週 1 個案計算）追蹤至全部研究執行結束，將有 2 年以上的追蹤資料。
- 第二年：追蹤第一年之個案並收集新個案且開始每六個月追蹤訪談一次，預計完成至少 40 位研究個案 1 年的追蹤紀錄並進行完成 4 次血液樣本的分析。另外至少收集 50 位新個案（說明：扣除國定假日，以每週 1 個案計算）。
- 第三年：持續追蹤第一年與第二年之個案，並加強完成中斷追蹤者之搜尋。(說明：以兩家醫院之就醫或再住院資料、戶籍資料、健保局資料庫搜尋目前中斷就醫者之就醫處所，再安排家訪或面談)。

結果

目前第一年之進度如下

人員與設備：於 2003.8.1 即助理準時上班,乃具備精神醫學臨床經驗之社工系畢業生,經基本之臨床會談與電話禮貌訓練 3 個月後,且所有參與之住院醫師或主治醫師進行信度測試，自 2003 年 11 月起正式開始收案並完成購置-80 度之冰箱。

個案：由 11 月至今約 6 個半月 共收集 25 位個案簽署同意書，並抽取其急性期與緩解期之靜脈血液，目前已經完成血清之保存，並有進行生化以及血液檢查之檢驗，此收按進度約

與原先計劃書預估之每週一位個案相當。

。25 位個案之基本資料如下：

Categorical variable	N (%)
Sex	female, N=13 male , N=12
Alcohol use problems,	2 (8%)
Previous history of rapid cycling,	4 (16%)
Previous history of major depression,	13 (52%)
Co-existing atopic disease,	8 (32%)
Smoking,	8 (32%)
Positive family history of mood disorder in first degree relatives	12(48%)
Socioeconomic class	
Class I-II	4 (16%)
Class III	11 (44%)
Class IV-V	10 (40%)

Continuous variables	Mean (SD)
Current age, year	32.7 (5.9)
Age at onset, year	23.6 (4.8)
Number of affective episode	2.3 (1.6)
Body mass index, Kg/m2	27.8 (4.6)
Mean YMRS, scores	31.2 (3.6)
Mean HDRS, scores	0.6 (0.3)

血液檢查之初步結果：

Variables	Mean (SD)
Hemoglobin, gm/dL	13.2 (3.5)
RBC, 10 ⁶ /μL	4.9 (1.3)
WBC, 10 ³ /μL	6.1 (2.9)
Fasting glucose, gm/dL	81 (23)
Cholesterol, mg/dL	215 (36)
Triglycerine, mg/dL	126 (47)
GOT, μ/L	39 (18)

GPT μ /L	29 (14)
--------------	---------

Thyroxine, μ g/dL	7.9 (4.2)
-----------------------	-----------

目前。目前個案有 3 位完成 6 個月後之再追蹤，已有一位男性個案在服藥之下也復發再度住院。

討論

1. 以個案之臨床特徵而言,本研究目前收集之個案,不論其發病年齡 合併抽煙比率約 30% 或有喝酒問題者低於 10%的比例,均與國內作者先前之其他不同取樣之樣本相仿,因此本研究樣本日後將有一定之代表性。
2. 本研究特別發現有合併特異體質疾病通常以過敏性鼻炎,氣喘為主的比例為 32%,此比例有略高於作者先前之研究的 17%,但與 Nasr 等(1981)研究發現年齡介於 8 至 62 歲、平均 35 歲的躁鬱症住院病患,有 32.3%有此類疾病的比例頗為接近,因為本研究另有探討免疫因子 sIL-2R 與 TfR,因此日後分析時將特別考量,如果個案數足夠,必須在區分是否有特異體質者加以調查。
3. 初步之生化以及代謝之比較,急性期與正常值無明顯差異,由起半數個案住院前並未服藥,可見藥物對於腎、肝以及急性精神症狀對於生化代謝的影響不大。

參考文獻：

Akiskal HS: Classification, diagnosis and boundaries of bipolar disorders: a review. In: Maj M, Akiskal HS, Lopez-ibor JJ, Sartorius N (eds.): Bipolar disorder, Wiley, New York, USA. 2002; pp1-52.

Brady KT, Lydiard RB : Bipolar affective disorder and substance abuse. J Clin Psychopharmacol 1992 ; 12: 17S-22S.

Hammen C et al: Sociotropy/autonomy and vulnerability to specific life events in patients with unipolar depression and bipolar disorders. J Abnormal Psychology 1989; 98: 154-160.

Keller MB, Lavori, Coryell W et al : Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. JAMA 1986 ; 255 : 3138-42.

Lin CC, Bai YM, Hu PG, Yeh HS, Substance Use Disorders Among Inpatients with Bipolar Disorder and Major Depression Disorder in a General Hospital. Gen Hosp Psychiatry 1998; 20; 98-101.

Mikloaitz DJ, Goldstein MJ, Nuechterlein KH et al: Family factors and the course of bipolar affective disorder. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 225-231.

Nasr S, Altman EG, Meltzer HY: Concordance of atopic and affective disorders. J Affect Disord 1981; 3: 291-6.

Post RM, Weiss SRB: Sensitization, kindling, and anticonvulsants in mania. J Clin Psychiatry 1989; 50(suuple 12): 23-30

- Regier CA, Farmer ME, Rae DS, et al: Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse results from the epidemiologic catchment area(ECA) study. JAMA 1990; 264: 2511-8.
- Staner L, Tracy A, Dramaix M et al: Clinical and psychosocial predictors of recurrence in recovered bipolar and unipolar depressive: a one-year controlled prospective study. Psychiatry Res 1997; 69: 39-51.
- Strakowski SM, Stoll AL, Tohen M et al.: The tridimensional personality questionnaire as a predictor of six-month outcome in first-episode mania. Psychiatry Res 1993; 48; 1-8.
- Tsai,SY Lee J C, Chen CC: Characteristics and psychosocial problems of patients with bipolar disorder at high risk for suicide. J Affect Disord 1999b; 52: 145—152.
- Tsai SYM, Yang YY, Kuo CJ, Chen CC, Leu SJC. Effects of symptomatic severity on elevation of plasma soluble interleukin-2 receptor in bipolar mania. J Affect Disord 2001; 64: 185—193.
- Tsai SY, Chen CC, Kuo CJ, Lee JC, Lee HC, Strakowski SM: 15-year outcome of treated bipolar disorder. J Affect Disord 2001; 63: 215-220
- Tsai SY, Kuo CJ, Chen CC, Lee HC: Risk factors for completed suicide in bipolar disorder. J Clinical Psychiatry. 2002a; 63: 469-476.
- Tsai SY, Strakowski SM, Chen CC, Lee HC: Cross-cultural comparison of new-onset mania between US and Taiwan. The 12 th World Congress of Psychiatry, World Psychiatric Association, Yokohama, Japan, 2002b Aug.
- Tsai SY, Lee CH, Chen CC, Lee HC : Risk factors for natural death in bipolar disorder. The 12 th World Congress of Psychiatry, World Psychiatric Association, Yokohama, Japan. 2002c, Aug.
- Tsai SY, Lee HC, Chen CC, Lee CH: Plasma levels of soluble transferrin receptors and Clara cell protein (CC16) during bipolar mania and subsequent remission. J Psychiatr Res (In press).
- Tsuang MT, Woolson RF, and Fleming JA: Long-term outcome of major psychoses, I: schizophrenia and affective disorders compared with psychiatrically symptom-free surgical conditions. Arch. Gen. Psychiatry 1979; 39, 1295-1301.
- Winokur G, Coryell W, Akiskal HS et al: Manic-depressive(bipolar) disorder: the course in light of a prospective ten-year follow-up of 131 patients. Acta Psychiatr Scand 1994;89:102-10.
- 蔡尚穎、姚俞君、郭千哲、陳喬琪: 雙相情感疾病之死亡危險因子。台灣精神醫學 2000; 14: 290-300。
- 蔡尚穎、陳喬琪、胡維恆、李儒卿、趙文聖、葉英 : 躁鬱症患者之共存物質濫用: 15 年追蹤研究。中華精神醫學 1996; 10: 357-64。
- 蔡尚穎, 李儒卿, 陳喬琪等 (1997) 雙極性情感疾患者之生理疾病。台灣精神醫學, 11: 249-61。