

## 神經性厭食症的藥物治療

文/陳蕙菁 藥師  
顧志政 藥師審閱

### 摘要：

神經性厭食症是一種具有危險性的疾病，起因於心智功能障礙。其所表現出的特徵在生理上是體重過輕以及在心理上對於身體外型有認知扭曲的性格。神經性厭食症與一系列的精神性症狀有關聯性，包含憂鬱、焦慮、強迫症與習慣性行為。這一些合併性症狀的產生使得神經性厭食症的治療成為一大挑戰。臨床上使用許多抗精神病藥物來治療神經性厭食症卻都沒有顯示出具體的意義。學者們研究了某些類別的藥物來治療體重過輕的患者，但是都沒有獲得具體的助益。在這篇文章中作者收集了一些有關以藥物治療神經性厭食症的資訊，提出一些曾經使用過而有理論基礎的藥物療法以及對建議治療策略作一些結論，再提出一些對於這個難解的疾病未來可以努力、研究的方向。

### 前言：

神經性厭食症是一種威脅生命的疾病，患者的體重過輕、月經可能停止、對於體重和身型有認知障礙。神經性厭食症是女性精神障礙中主要導致死亡的原因，死亡率在 10 年之內達到 5%。神經性厭食症與一系列心裡狀態有關，包含憂鬱、焦慮、強迫症與習慣性行為。藥物的介入對神經性厭食症所呈現出的一些合併性症狀有所改善。雖然至今臨床受試者的數目有限，但對於這些意義不明確或許沒有意義的研究成果仍是值得留意的。在這篇文章中，我們回顧了一些使用過的藥物治療方式以及提供一些關於藥物對這個疾病治療作用相關的理論。

### 用藥評估：

#### 壹、抗精神病藥物

Dally&Sargent 二人是最早有系統的研究神經性厭食症的藥物治療。以 30 位病患每日服用 1600mg chlorpromazine 為實驗組與另予 27 人服用安慰劑作對照試驗，比較患者體重增加的比率。實驗組體重上升速度較快、清除速度也較快，但顯然實驗組表現出較多副作用包含癲癇。作者發現實驗組有 45% 會執行清除行為而對照組有 12% 也會執行清除行為，但在長期的追蹤之下兩組的平均體重並沒有明顯的不同。

抗精神病藥物對於神經性厭食症的治療自 Dally 和 Sargent's 的研究之後 20 年之間都沒有進一步再被研究。Vandereycken 和 Pierloot 作了 pimozide 的一組實驗。把 17 位住院患者分成兩組：A 組 8 個人先服用 pimozide 4~6mg/day 持續三週再服用安慰劑三週；B 組 9 個人先服用安慰劑三週再服用 pimozide 4~6mg/day 三週，研究者發現 A 組的每日平均體重比 B 組高 (P=0.07)，但患者的飽足感、進食態度並沒有明顯差別。以相同的實驗組別

和實驗方式作 sulpiride 研究，結果顯示患者的體重增加率及進食態度與行為並沒有不同。

案例報告描述了 olanzapine 對於神經性厭食症的治療，在所有的個案當中具有有效以及持續性的體重增加以及一些精神症狀的改善，這些結果令人感到很有趣，特別是因為這些非典型抗精神病藥物如 olanzapine 的副作用較傳統抗精神病藥物少。一項 controlled clinical trial 的實驗成果其可信度使 olanzapine 在治療神經性厭食症具有重要的關鍵性。

總結，使用抗精神病藥物來治療神經性厭食症的 controlled study 數目並不多，沒有足夠的證據可以持續支持這項治療成果。基於抗精神病藥物的潛在副作用，非典型抗精神病藥物並不用來作為神經性厭食症的標準治療準則。但從 olanzapine 的研究成果顯示使用較新的非典型抗精神病藥物治療神經性厭食症仍是重要的發現。

## 貳、抗憂鬱藥物

抗憂鬱藥物的 control trial 也同樣令人感到失望。Crisp 和 Lacey 試驗了 clomipramine 使體重上升的比率。有 8 位患者每日服用 50mg clomipramine 食慾明顯增加，但與服用安慰劑者比較服藥者的體重增加較慢，然而長期追蹤一年之後則兩組間沒有明顯的差異。

Biederman et al.作了一個 amitriptyline 的 double-blind & placebo control trial，25 位試驗者分 2 組 11 位服用 amitriptyline 及 14 位服用 placebo，另 18 位拒絕服用任何藥物者成為另一對照組。雖然無法計算拒絕服藥者的比率多高，作者發現三組試驗中受試者情緒、體重增加及對身體外型的認知上都沒有明顯差別，但是服用藥物組所表現出的副作用較多。

Halmi et al.對於 amitriptyline 與 placebo 及 cyproheptadine (serotonin antagonist) 的試驗感到興趣，然而 amitriptyline 對神經性厭食症似乎沒有什麼實質的益處。一項分析顯示服用 amitriptyline 比其他 2 組明顯降低達到標準體重的住院天數。其結果如下：

Amitriptyline(32+17 day)

Cyproheptadine(36+20 day)

Placebo (45+18 day)

自從 selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) 的發現，由於 SSRIs 比傳統的抗憂鬱藥物副作用小，臨床試驗傾向將 SSRIs 作為抗憂鬱的首選治療。最初以 SSRIs 治療神經性厭食症是基於好奇心產生的一項有趣的試驗，作者認為 SSRIs 可能對神經性厭食症有所幫助。以 Fluoxetine 試驗結果可以有效改善 bulimia nervosa，然而一項 control-trial 顯示唯一被用來研究的 SSRI(Fluoxetine)與 placebo 比較，對於體重過輕的神經性厭食症患者並沒有實質的效用。

Attia et al 研究 31 位神經性厭食症患者，一組服用 60mg Fluoxetine 而另一組服用 placebo 持續 7 週直到患者體重回到標準，結果顯示兩組受試者住院期間的體重、情緒、飲食態度和強迫性行為表現沒有明顯的差異。這項試驗 Strober et al. 作一項 open clinical trial，以 33 位神經性厭食症住院患者服用 Fluoxetine 治療 9 個月與另一組未服用過 fluoxetine 的患者作對照試驗。研究最終結果在飲食相關障礙、維持體重以及在對身型的認知與行為上沒有持續的改善效益。

總結，當抗憂鬱藥物對神經性厭食症沒有實質的幫助之下，研究者轉而朝向飢餓狀態及神經傳遞物質障礙的改善來著手使體重回復。Kaye et al. 研究神經性厭食症女性患者服用 Fluoxetine 後體重回復情形，並提出 Fluoxetine 對於使患者體重不至於降低而維持在正常體重有所幫助。在一項初步的 open-trial，31 位女性服用 fluoxetine 並追蹤短期內體重回復狀況，經過(11+6 months) 的評估，有 29 位維持在 BMI>85%的理想體重。在經過明確體重回復之後，Kaye`s 研究團隊進行一項隨機、雙盲 control trial 使患者服用 fluoxetine or placebo 1 年後發現服用藥物患者較服用 placebo 患者較易維持在標準體重。

### 參、促進胃腸排空的藥物

神經性厭食症患者經常抱怨具有飽足感，然而生理、心裡因素或認知障礙都會影響神經性厭食症患者對飽足感的認知，研究者發現神經性厭食症患者的胃腸蠕動性的確不佳。Cholinergic & dopaminergic 藥物可以增加胃腸的蠕動性，使神經性厭食症患者順利進食，metoclopramide、bethanechol、cisapride and domperidone 都曾經被研究過。

唯一被研究過的 Pro-kinetic 是 5-HT3 antagonist/5-HT4 agonist，cisapride。Stacher et al. 隨機取 12 位門診病患服用

A 組 6 人服用 cisapride 10mg Tid 6weeks } 再服用 cisapride 6 weeks

B 組 6 人服用 placebo Tid 6weeks } 再服用 cisapride 6 weeks

結果 A 組 6/6 增加胃腸蠕動的速率

5/6 體重增加

4/6 飽足感降低

B 組 2/6 增加胃腸蠕動的速率

4/6 體重增加

1/6 飽足感降低

因此 cisapride 對體重增加作用微小，但對於自體飽足感有所改善。Szmukler et al. 作了一個較多受試者的試驗，使 29 位患者服用 cisapride or placebo，結果兩組受試者在促進胃腸排空時間、增加體重、降低飽足感的徵狀上沒有太大的差別。最近有關 cisapride 引起相關心臟傳導作用包含 QT-interval 的延長，使 cisapride 退出市場的利用性，且 cisapride 增進胃腸蠕動性效果對神經性厭食症的患者來說並不如預期。

#### 肆、嗎啡拮抗劑

飲食失調和物質濫用之間的關係長期以來一直被關注。患者常會有一些習慣性行為如貪食、清除、過度運動以及飢餓感。動物實驗證實嗎啡生肽此內生性物質會幫助腦部調節食慾和進食行為。有許多研究表示神經性厭食症患者腦中的 opioid 內生性物質失調。曾嘗試以 opiate 拮抗劑試驗以 naloxone infusion 及口服 naltrexone，結果體重過輕之神經性厭食症患者體重有上升的趨勢。Marrazzi et al. 嘗試以 naltrexone 100mg bid 對神經性厭食症患者及貪食症患者作一項試驗，但其體重增加的總量與速率並未被分析。然而這群受試者與服用安慰劑患者比較之下前者的貪食和清除行為都有所改善。

#### 伍、Cyproheptadine 藥物

其他可引起食慾和體重增加的藥物也曾嘗試用在神經性厭食症的治療上。Cyproheptadine，一個 serotonin antagonist 主要是抗過敏作用也與體重增加有相關聯性。Vigersky 和 Loriaux<sup>16</sup> 進行一項試驗給 24 位患者服用 cyproheptadine 12mg/day 或服用安慰劑試驗。Halmi et al. 以 cyproheptadine 32mg/day 與 amitriptyline 和安慰劑作對照試驗，結果在體重增加率上也沒有明顯的差異。然而作者描述了進食型態和藥物反應之間的關聯性，限制飲食亞型者服用 cyproheptadine 則體重上升較快；然而清除亞型者體重上升較慢。這些結果顯示限制飲食行為與 hyper-serotonergic 有關，對於 anti-serotonergic 藥物有所反應，可以進一步研究和觀察。

#### 陸、Lithium:

Lithium 也曾被單獨用於神經性厭食症的治療上，然而受試者的數目很少(N=16)在四週的研究期間之後二週服用藥物者比服用安慰劑者體重有上升趨勢，如果進一步增加受試者數目並延長研究期間則結果是令人指日可待的。

#### 柒、Estrogen 與神經性厭食症患的關係

Estrogen 取代療法在停經婦女預防骨質疏鬆上有顯著的實用性。一項臨床試驗以 48 位神經性厭食症患者參與 estrogen & progestin 取代療法與安慰劑作對照試驗，有 44 位完成試驗其中 19 位接受 hormone therapy 和 25 位接受安慰劑試驗，結果在臨床變異、生化數值、骨密度每 6 個月監測一次為期一年半時間，兩組在骨密度數值上沒有明顯差異，但服用安慰劑者骨質量仍有 19.3% 隨著經期流失，顯示出 hormone 的補充對 AN 患者來說還是有幫助的。

#### 捌、生物機轉在神經性厭食症患者進食中扮演的角色

藥物的治療使體重增加在目前的階段是沒有實質的助益的，但陸續發表出的研究成果是值得注意的。在持續搜尋治療藥物之外值得研究的是生

物機轉在神經性厭食症患者進食中扮演的角色，以及這樣的角色對藥物作用的影響。進食行為受到中樞和周邊多種 hormone 和 peptide 的相互影響，關鍵的 neuro endocrine 包括 insulin、leptin、neuropeptide Y、corticotropin release hormone、glucocorticoids，其他 neurochemicals 包含調節餵食行為及飽足感信號的神經傳遞物質，當中又以 serotonin 被研究最多有一些研究表示這些 neurochemicals 可能是影響藥物治療效果的因素之一。

neuropeptide Y (NPY) 一種 36 個胺基酸之 peptide，用在促進進食特別是碳水化合物代謝上，限制 caloric 會使 NPY 釋放而刺激進食並限制自主神經的輸出，降低能量的消耗。在神經性厭食症患者 CSF 中的 NPY 是增加的，直到長時間體重回復之後才下降。Leptin 是最近發現存在 ob-gene 的蛋白質與 NPY 一起控制飲食行為。NPY 促進卡路里的攝取而 leptin 限制卡路里的攝取，leptin 是由脂肪細胞所製造其產量與體內脂肪量成正比。Corticotropin releasing hormone (CRH) 和 hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) 在能量的調節上扮演一個平衡角色，飢餓時活化 HPA 血清中 glucocorticoid 上升，神經性厭食症患者以及在高度壓力或急性病痛之下 CRH level 上升。Serotonergic system 對神經性厭食症患者來說最重要，與一般健康的成人比較神經性厭食症患者體內與 serotonin system 相關的反應較不良。根據 Kaye et al. 的研究神經性厭食症患者 CSF 中 5-HIAA (代謝 serotonin 的物質) 較一般人少，但一般人如果經由體重控制或限制卡路里的攝取則體內製造 serotonin 的前驅物色胺酸也會降低。Kaye et al. 提出神經性厭食症患者因 serotonin 機制的活化使體重降低。Kaye et al. 認為神經性厭食症患者 anxiety、rigidity、obsessionality 的產生與 serotonin activity 過度活化也有關係。討論 Kaye et al. 的研究介入任何的生理表現與後續的飢餓和進食過程有相關性。體重過輕患者體內 serotonin 濃度過低所以對藥物的反應不佳，例如 Prozac 一個 serotonin reuptake inhibitor，但因 serotonin 受質本身就不足所以藥物回收受阻無法提升 serotonin 的量使藥物無法發揮治療效果。

總結：

神經性厭食症的治療對臨床上是一大挑戰，其所伴隨的一些相關症狀包含憂鬱、強迫性行為及食慾不良等等相關症狀可以相關藥物緩解；而其對於藥物的反應不佳可能與 Neurochemical 有關；強迫進食與體重的維持是治療神經性厭食症的首要原則。藥物的治療主要用來改善體重回復患者伴隨的症狀進一步的體重控制與維持。

參考文獻：

1. Evelyn attia, MD. Medication Response in the Treatment of Patients with Anorexia Nervosa. J of Psychiatric Practice. 2001; May:157-62.
1. Sullivan PF. Mortality in anorexia nervosa. Am J Psychiatry. 1995; 152:1073-4.

2. Dally P, Sargant W. Treatment and outcome of anorexia nervosa. *BMJ*. 1966; 2:793-5.
3. Vandereycken W, Pierloot R. Pimozide combined with behavior therapy in the short-term treatment of anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand*. 1982; 66: 445-50.
4. Vandereycken W. Neuroleptics in the short-term treatment of anorexia nervosa: A double-blind placebo-controlled study with sulpiride. *Br J Psychiatry*. 1984; 144: 288-92.
5. La Via MC, Gray N, Kaye WH. Case reports of olanzapine treatment of anorexia nervosa. *Int J Eat Dis*. 2000; 27: 363-6.
6. Crisp AH, Lacey JH, Crutchfield M. Clomipramine and "drive" in people with anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 355-8.
7. Bierderman J, Herzog DB, Rivinus TM, et al. Amitriptyline in the treatment of anorexia nervosa. *J Clin Psychopharmacol*. 1985; 5:10-6.
8. Halmi KA, Eckert E, LaDu TJ, et al. Treatment efficacy of cyproheptadine and amitriptyline. *Arch Gen Psychiatry*. 1986; 43:177-81.
9. Gwirtsman HE, Guze BH, Yager J, et al. Fluoxetine treatment of anorexia nervosa: An open clinical trial. *J Clin Psychiatry*. 1990; 51: 378-82.
10. Attia E, Haiman C, Walsh BT, et al. Does fluoxetine augment the inpatient treatment of anorexia nervosa? *Am J Psychiatry*. 1998; 155: 548-51.
11. Strober M, Pataki C, Freeman R, et al. No effect of adjunctive fluoxetine on eating behavior or weight phobia during the inpatient treatment of anorexia nervosa: An historical case-control study. *J Child Adol Psychopharmacol*. 1999; 9:195-201.
12. Kaye WH, Weltzin TE, Hsu GLK, et al. Relapse prevention with fluoxetine in anorexia nervosa: A double-blind placebo-controlled study. Presented at the 150th annual meeting of the American Psychiatric Association, San Diego, CA, May, 1997.
13. Stacher G, Abatzi-Wenzel TA, Wiesnagrotzki S, et al. Gastric emptying, body weight and symptoms in primary anorexia nervosa. *Br J Psychiatry*. 1993; 162: 398-402.
14. Szmukler GI, Young GP, Miller G, et al. A controlled trial of cisapride in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 1995; 17:347-57.
15. Marrazzi MA, Bacon JP, Kinzie J, et al. Naltrexone use in the treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int J Clin Psychopharmacol*. 1995; 10:163-72.
16. Vigersky RA, Loriaux DL. The Effect of cyproheptadine in anorexia nervosa: A double-blind trial. In: Vigersky RA, ed. *Anorexia nervosa*. New York:

Raven Press; 1977: 349-56.

17. Gross HA, Ebert MH, Faden VB, et al. A double-blind controlled trial of lithium carbonate in primary anorexia nervosa. *J Clin Psychopharmacol.* 1981; 1:376-81.
18. Klibanski A, Biller BM, Schoenfeld DA, et al. The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80:898-904.
19. Kaye WH, Ebert MH, Raleigh M, et al. Abnormalities in CNS monoamine metabolism in anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry.* 1984; 41:350-5.