

# 淺談思覺失調症的藥物治療

吳玠融 黃美智

## 一、前言

思覺失調症是一種嚴重的精神疾病，根據世界衛生組織WHO統計，思覺失調症在全球影響超過2000萬人，其特徵是思維、觀點、情緒、語言、自我意識和行為出現扭曲，常見的症狀包含妄想與幻覺，患者早年死亡的比例較正常人高出2-3倍<sup>1</sup>。

思覺失調症患者在社會上容易遭受污名化，因此台灣在2014年由台灣精神醫學

會及中華民國康復之友聯盟宣布：Schizophrenia更名為「思覺失調症」<sup>2</sup>，讓「精神分裂症」走入歷史，同年5月衛生福利部也正式公告-思覺失調症更名。

藥物作為思覺失調症的治療首選，其選擇非常重要，本篇將探討思覺失調症之藥物治療。

## 二、急性期治療

治療重點是減少患者思想和行為的危害性，此時應以抗精神病藥作為治療首選。

### 1.治療前評估

應在治療前，對接受抗精神病藥物治療的思覺失調症患者進行評估，並定期進行理學檢查和神經系統檢查，且注意抗精神病藥物所造成的不良影響。

檢查項目如下：

- (1)身體質量指數 ( BMI )、腰圍、心律、全套血液檢查(CBC)、空腹血糖、血脂、血壓、電解質、肝、腎和甲狀腺功能檢查。
- (2)錐體外症候群 ( EPS )：靜坐不能、帕金森氏症、肌張力異常。
- (3)遲發性運動障礙：面部、舌頭、四肢異常運動。

(4)有心臟病史或開始接受可能延長QT波的抗精神病藥物治療之患者的心電圖，例如 clozapine ， thioridazine ， iloperidone ， ziprasidone 。

(5)clozapine治療之患者的白血球 ( WBC ) 計數與差異

通常在獲得實驗室檢查結果之前，就可以開始使用抗精神病藥，但clozapine例外，患者在開始使用clozapine治療前，必須進行白血球計數與血球分類計數的檢驗，以確保白血球計數(WBC)≥3.5×10<sup>9</sup>/L，絕對嗜中性白血球計數 ( ANC ) ≥2.0×10<sup>9</sup>/L，且數值皆在標準正常範圍之內，方可使用clozapine治療<sup>3</sup>。

**2.藥物對於思覺失調症患者正性症狀與負性症狀的療效**

Positive symptoms 正性症狀：

抗精神病藥可減輕思覺失調症患者的正性症狀，如妄想、幻覺。除clozapine外，沒有證據表明，任何一種抗精神病藥在急性期比其他抗精神病藥更有效<sup>4</sup>。clozapine對於使用其他抗精神病藥物無法達到完全治療反應的患者更為有效，但由於clozapine可能造成顆粒性白血球缺乏症，因此clozapine只保留給對其他抗精神病藥物反應不佳或不能耐受的患者使用<sup>5</sup>。

Negative symptoms 負性症狀：

負性症狀例如負面情緒和缺乏動力，已被證明特別難以治療。多數藥物對負性症狀無效，但在一項隨機臨床試驗中，Cariprazine顯示出療效<sup>6</sup>。

3. 抗精神病藥物的選擇

應根據患者的臨床表現和抗精神病藥物的副作用，為思覺失調症患者選擇適合的藥物。此外，也需考慮第一次思覺失調症發作的患者、僅對抗精神病藥物有部分反應的患者、躁動的患者以及對特定副作用（例如體重增加、錐體外症候群EPS或鎮靜）敏感的患者。

抗精神病藥物分為兩類，第一代(典型)與第二代(非典型)，第二代比第一代抗精神病藥較不易引起錐體外症候群(EPS)。

表一至表三為美國精神醫學會-思覺失調症治療指引(第三版)，各精神病藥物副作用的比較表<sup>7</sup>：

表一、抗精神病藥物-口服製劑的相對副作用<sup>7</sup>

Trade name	Akathisia	Parkinsonism	Dystonia	Tardive dyskinesia	Hyperprolactinemia <sup>a</sup>	Anticholinergic	Sedation
<b>First-generation antipsychotics</b>							
Chlorpromazine Thorazine	++	++	++	+++	+	+++	+++
Fluphenazine Prolixin	+++	+++	+++	+++	+++	+	+
Haloperidol Haldol	+++	+++	+++	+++	+++	+	+
Loxapine Loxitane	++	++	++	++	++	++	++
Molindone Moban	++	++	++	++	++	+	++
Perphenazine Trilafon	++	++	++	++	++	++	++
Pimozide Orap	+++	+++	++	+++	+++	+	+
Thioridazine Mellaril	+	+	+	+	++	+++	+++
Thiothixene Navane	+++	+++	+++	+++	+++	+	+
Trifluoperazine Stelazine	++	++	++	++	++	++	+
<b>Second-generation antipsychotics</b>							
Aripiprazole Abilify	++	+	+	+	+	+	+
Asenapine Saphris	++	+	++	++	++	+	++
Brexiprazole Rexulti	++	+	+	+	+	+	++
Cariprazine Vraylar	++	+	+	+	+	++	++
Clozapine Clozaril, FazaClo, Versacloz	+	+	+	+	+	+++	+++
Iloperidone Fanapt	+	+	+	+	++	+	++
Lurasidone Latuda	++	++	++	++	+	+	++
Olanzapine Zyprexa	++	++	+	+	++	++	+++
Paliperidone Invega	++	++	++	++	+++	+	+
Quetiapine Seroquel	+	+	+	+	+	++	+++
Risperidone Risperdal	++	++	++	++	+++	+	++
Ziprasidone Geodon	++	+	+	+	++	+	++

表二、抗精神病藥物-口服製劑的相對副作用<sup>7</sup>

	Trade name	Seizures	Orthostasis	QT prolongation	Weight gain	Hyperlipidemia	Glucose abnormalities	Comments
<b>First-generation antipsychotics</b>								
	Chlorpromazine	Thorazine	++	+++	++	+	++	
	Fluphenazine	Prolixin	+	+	++	++	+	
	Haloperidol	Haldol	+	+	++	++	+	
	Loxapine	Loxitane	+	++	++	+	+	
	Molindone	Moban	+	+	++	+	+	
	Perphenazine	Trilafon	+	++	++	++	+	
	Pimozide	Orap	+++	+	+++	+	+	
	Thioridazine	Mellaril	++	+++	+++	++	+	Pigmentary retinopathy; high rates of sexual dysfunction; avoid use if QTc interval is >450 msec or with concomitant use of drugs that prolong the QTc interval or inhibit CYP2D6
	Thiothixene	Navane	+++	+	++	+	+	
	Trifluoperazine	Stelazine	+	+	++	++	+	
<b>Second-generation antipsychotics</b>								
	Aripiprazole	Abilify	+	+	+	+	+	FDA safety alert for impulse control disorders (e.g., gambling, binge eating); may reduce hyperprolactinemia with other antipsychotics
	Asenapine	Saphris	+	++	++	++	++	Oral hypoesthesia
	Brexiprazole	Rexulti	+	+	++	+	++	
	Cariprazine	Vraylar	+	+	++	++	+	

 表三、抗精神病藥物-口服製劑的相對副作用<sup>7</sup>

	Trade name	Seizures	Orthostasis	QT prolongation	Weight gain	Hyperlipidemia	Glucose abnormalities	Comments
<b>Second-generation antipsychotics (continued)</b>								
	Clozapine	Clozaril, FazaClo, Versacloz	+++	+++	++	+++	+++	Increased salivation common; high rate of sexual dysfunction; severe constipation and paralytic ileus possible; fever can occur with initiation; myocarditis is infrequent; cardiomyopathy and severe neutropenia are rare
	Iloperidone	Fanapt	+	+++	+++	++	++	
	Lurasidone	Latuda	+	+	+	++	++	Dose-related creatinine increase in some patients
	Olanzapine	Zyprexa	++	++	++	+++	+++	
	Paliperidone	Invega	+	++	++	++	+	
	Quetiapine	Seroquel	++	++	++	+++	++	
	Risperidone	Risperdal	+	++	++	+	++	Intraoperative floppy iris syndrome reported
	Ziprasidone	Geodon	+	++	+++	+	+	

<sup>7</sup>In general, rates of sexual dysfunction parallel rates of hyperprolactinemia except where noted in comments.

Note. +=seldom; ++=sometimes; +++=often. CYP=cytochrome P450.

Source. Credible Meds 2019; Hirsch et al. 2017; La Torre et al. 2013; Lexicomp 2019; Micromedex 2019; Pisani et al. 2002; Procyshyn et al. 2019; van Dijk et al. 2018.

表四、美國精神醫學會-思覺失調症治療指引(第二版)中，將藥物分成四個Group，針對不同種類的思覺失調症患者，給予不同類別的藥物<sup>8</sup>。

Patient Profile	Consider Medication From			
	Group 1: First-Generation Agents	Group 2: Risperidone, Olanzapine, Quetiapine, Ziprasidone, or Aripiprazole	Group 3: Clozapine	Group 4: Long-Acting Injectable Antipsychotic Agents
First episode		Yes		
Persistent suicidal ideation or behavior			Yes	
Persistent hostility and aggressive behavior			Yes	
Tardive dyskinesia		Yes; all group 2 drugs may not be equal in their lower or no tardive dyskinesia liability	Yes	
History of sensitivity to extrapyramidal side effects		Yes, except higher doses of risperidone		
History of sensitivity to prolactin elevation		Yes, except risperidone		
History of sensitivity to weight gain, hyperglycemia, or hyperlipidemia		Ziprasidone or aripiprazole		
Repeated nonadherence to pharmacological treatment				Yes

Group1：第一代抗精神病藥物

Group2：Risperidone、Olanzapine、Quetiapine、Ziprasidone、Aripiprazole

Group3：Clozapine

Group4：長效注射型抗精神病藥物

**初發性思覺失調症患者：**

建議使用Group2藥物。

因為初發性思覺失調症患者對較低的抗精神病藥物劑量有反應，因此更容易有體重增加和錐體外副作用。其中Group1(第一代抗精神病藥)較容易引起錐體外副作用；Group3(clozapine)可能引起顆粒性白血球缺乏症；而clozapine、olanzapine與其他抗精神病藥相比，這兩種藥物都與體重增加、胰島素抵抗和血脂異常有關，因此較不會作為一線用藥，由於許多初發性思覺失調症患者不願服用抗精神病藥，因此最大程度地減少不良

反應非常重要。

**持續具有自殺想法或行為的患者：**

clozapine可降低自殺風險。

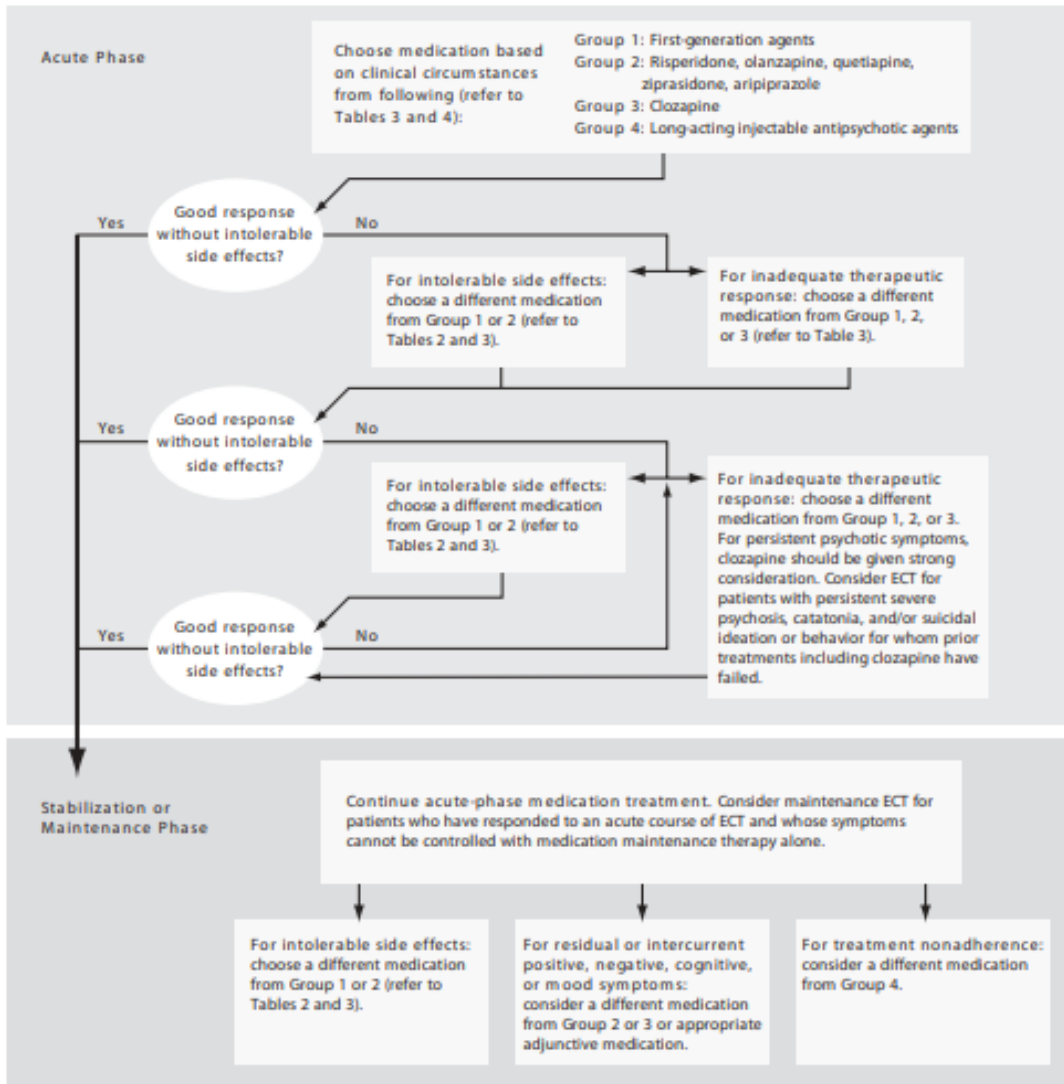
**藥物依從性低的患者：**

可考慮長效注射型抗精神病藥物，其使用間隔為2至4週。

先依據表四中不同種類的病人，從Group1-4中選擇藥物，視病人對藥物的治療反應是否良好？有沒有無法忍受的副作用？來做劑量調整或是改變藥物。

**藥物治療反應：**

思覺失調症患者服用抗精神病藥物時，最初



圖一、美國精神醫學會-思覺失調症治療指引(第二版)中對急性期、穩定期、維持期治療給予的建議<sup>8</sup>。

的反應通常是副作用，例如鎮靜、躁動不安或姿勢性低血壓。大多數接受抗精神病藥物治療的患者，在前兩週內表現出最快的改善，患者可能經歷症狀減輕、幻覺或妄想可能不那麼令人恐懼，儘管兩週後病情好轉的速度可能會減慢，但患者在接下來的幾周和幾個月內通常病情會持續好轉。

**藥物劑量調整：**

大多數抗精神病藥物的劑量應盡快從初始劑量增加到治療劑量。每種藥物增加劑量的時程都不同，取決於患者對藥物引起鎮靜和低血壓的耐受性。思覺失調症症狀的緩解通常在幾天內發生，但最長可能要四到六週。為了減輕副作用，應以對個人最低有效劑量來

使用抗精神病藥物。

### 三、對藥物初始治療反應差的患者

在斷定該藥物無效之前，應在穩定的抗精神病藥物治療中，觀察患者二到六週。但最近的證據顯示，如果患者在前兩週內僅對抗精神病藥物產生微小的反應，則該患者不太可能對該藥產生強烈反應<sup>9</sup>。

#### 1.劑量調整

在無反應或反應差的情況下，抗精神病藥物的劑量可以朝建議劑量的上限逐漸增加。如果使用較高劑量應有時間限制，並在三個月內進行重新評估，除非看到明顯的改善，否則不應繼續使用較高劑量。

在副作用如靜坐不能、帕金森氏症、鎮靜或失眠已掩蓋了高劑量抗精神病藥物的益處時，應考慮降低劑量。

#### 2.改用其他抗精神病藥

當有嚴重不良反應與副作用時，改用另一種抗精神病藥是有效策略，但除了clozapine外，並不會明顯提高療效。

改變抗精神病藥的兩種基本策略是：

(1)針對病情穩定患者：在一到兩週內逐漸減

少第一種藥物的量，並在幾天到幾週內，分三到四步驟增加第二種藥物的量。

(2)對於復發風險較高的患者：隨著第二種藥物的增加，第一種藥物將維持其原始劑量。當第二種藥物達目標劑量時，第一種藥物可能會逐漸減量並停用。大多可在一到兩週內可完成。

對於所有抗精神病藥物，建議逐步停用1-2週。這對clozapine特別重要，因clozapine突然停藥可能造成膽鹼反彈精神病。

#### 3.添加第二種抗精神病藥物

當患者對單一藥物的治療反應不佳時，可以考慮添加第二種抗精神病藥物，但很少有證據支持這種做法。儘管一些隨機試驗表明，用另一種抗精神病藥增強clozapine可能會有一定益處，但支持證據薄弱<sup>10</sup>。

單獨使用兩種抗精神病藥物，皆無治療反應的患者，建議在併用兩種抗精神病藥物之前，先進行clozapine試驗。

### 四、難治型思覺失調症

對初始抗精神病藥物無效，劑量調整或改變藥物後，仍無效或反應不佳的思覺失調

症患者，被歸類為難治型思覺失調症，此類患者應使用clozapine治療。

### 五、穩定期及維持期治療

從急性思覺失調症發作中恢復過來的患者，將達到穩定期，此階段的目標是維持抗精神病藥物的治療與減少副作用，避免復發並促進康復。因此患者應以達到治療目標的

的最低有效劑量，無限期繼續使用抗精神病藥物。即使對於首次思覺失調症發作已緩解的患者，也建議使用此方法。

## 六、急性躁動症<sup>13</sup>

躁動可以定義為一種以運動不安、興奮和精神緊張為特徵的狀態。

病因可能包括錐體外症候群（EPS），物質使用或思覺失調症疾病本身：

- 1.錐體外症候群-可以用Benzodiazepine治療靜坐不能，例如Lorazepam。
- 2.物質使用或戒斷-刺激劑的使用，例如Methamphetamine、Cocaine可能會引起躁動；戒酒或Benzodiazepines停藥也會引起躁動。
- 3.思覺失調症本身-妄想、幻覺，可導致患者煩躁不安。可單獨使用抗精神病藥物治療，或抗精神病藥物與Benzodiazepine併用來治療。儘管抗精神病藥物可能需要幾天到幾週的時間，才能產生抗精神病作用，但對於躁動不安的患者，它們通常會在幾分鐘內產生

鎮靜作用。

給藥途徑如下所述<sup>13</sup>。

- a.標準口服製劑：抗精神病藥物Risperidone、Olanzapine。
- b.口服快速溶解製劑：可使用Risperidone、Olanzapine、Asenapine、Aripiprazole。
- c.短效肌肉內（IM）注射製劑：Haloperidol、Olanzapine、Ziprasidone；  
IM Haloperidol是有效的，但應與Benztropine或Diphenhydramine併用，以減少包括肌張力障礙在內的嚴重錐體外副作用的風險。  
Haloperidol 5mg 與 Lorazepam 2mg 與 Benztropine 1mg的組合，肌肉內注射能有效治療思覺失調症所造成的躁動。

## 七、結語

思覺失調症患者的一生，受到疾病嚴重的影響。早期發現早期治療，對疾病康復非常重要，除了穩定接受藥物治療之外，也可尋求非醫藥的支援，而政府應把精神健康教

育納入國民教育的課程中，使民眾對精神疾病有更多的了解與包容，而家庭對患者的愛與支持也非常重要，如此才能幫助患者重新回到社會，讓家庭、社會與世界更加美好。

## 八、參考資料

1. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
2. 台灣精神醫學會（民103年5月30日）。Schizophrenia中文譯名由「精神分裂症」更名為「思覺失調症」的歷史軌跡。
3. Clozapine仿單。
4. Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet 2009; 373:31.
5. Up to date: Guidelines for prescribing clozapine in schizophrenia.
6. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2017; 389:1103.

7. American Psychiatric Association. Practice Guideline For The Treatment of Patients With Schizophrenia, Third Edition, American Psychiatric Association, Arlington 2019.
8. American Psychiatric Association. Practice Guideline For The Treatment of Patients With Schizophrenia, Second Edition, American Psychiatric Association, Arlington 2004.
9. Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H, et al. Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35:581.
10. Barbui C, Signoretti A, Mulè S, et al. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophr Bull* 2009; 35:458.
11. Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S, et al. Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:654.
12. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, et al. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2013; 70:913.
13. Up to date: Pharmacotherapy for schizophrenia: Acute and maintenance phase treatment.