

# 以 Olanzapine 治療住院中的譫妄病人

林承儒 方俊凱 陳虹汶<sup>1</sup> 賴允亮<sup>1</sup>

馬偕紀念醫院 精神科 <sup>1</sup>安寧緩和醫療教育示範中心

## 摘 要

譫妄 (delirium) 是住院病人常見的精神科併發症，是一種急性發作、呈現瞬間與波動性病程的器質性精神症候群。從過去的醫學研究可知，綜合醫院的住院病人中，約有15%-30% 的病人發生過譫妄症。根本治療譫妄症針對的是致病的生理狀態，而緩解治療則試圖控制激動等症狀。處理譫妄症狀的方法包括藥物及非藥物治療。單獨使用非藥物治療或支持療法對控制譫妄症狀時常是無效的，所以使用抗精神病藥物治療是必須的。Haloperidol，是第一代的抗精神病藥物，具有較少之心血管與呼吸系統副作用及較輕微之抗膽鹼作用，是治療譫妄症之首選藥物。但第一代抗精神病藥物的主要缺點常引起包括錐體外徑症候群 (extrapyramidal syndrome) 等副作用。第二代抗精神病藥物如 risperidone 及 olanzapine 有較低的錐體外徑副作用 (extrapyramidal side effect) 及相關副作用。故本文提出經由 olanzapine 治療的三例個案，比較其中文版譫妄量表 (Delirium Rating Scale, DRS) 在治療前後的變化，可見這三例個案有極大進步，以此提供大家在治療譫妄症病人的另一方向思維。

**關鍵詞：**譫妄症 (Delirium)

金菩薩 (Olanzapine)

中文版譫妄量表 (Delirium Rating Scale, DRS)

## 前言

譫妄 (delirium) 是住院病人常見的精神科併發症。譫妄症是一種急性發作、呈現瞬間與波動性病程的器質性精神症候群。根據美國精神醫學會於1994年公布診斷及統計手冊第四版 (DSM-IV) 的譫妄症診斷準則，其特徵為意識清醒程度下降，包括知覺異常、全面性認知功能

障礙、情緒波動、精神運動活動度或增或減、以及睡眠覺醒週期混亂。譫妄症的障礙發生時間短暫，且在一天內呈現波動的趨勢，至於發生原因則可從病史、理學檢查、實驗室檢查中發現其致病因素<sup>1</sup>。

從過去的醫學研究可知：(1) 在綜合醫院的住院病人中，約有15%~30% 的病人發生過譫妄症<sup>2</sup>；(2) 譫妄症在年長的內科住院病人中的盛

行率 ( prevalence rates ) 則更高, 約為 14%-56%<sup>3</sup>, 且約 32% 的譫妄病人在出院時, 仍有一些譫妄症狀, 只是未達到診斷準則<sup>4</sup>; ( 3 ) 伴隨有譫妄症的病人在住院中及出院後死亡率較高<sup>5</sup>, 併發症較多, 住院日數較長, 恢復功能較差, 並且容易造成長期機構化收容<sup>6</sup>。因此, 譫妄症是臨床醫師必須正視, 卻經常忽略的問題。

過去治療譫妄症的藥物, 主要是 Haloperidol, 但此藥易造成多項副作用。在此, 僅提供三例經由其他科會診精神科個案, 根據診斷及統計手冊第四版 ( DSM-IV ) 診斷準則診斷為譫妄症的病人, 經採用 olanzapine 藥物, 個案得到有效的治療。盼藉此提供治療譫妄症病人的另一思維。

## 個案討論

### 個案一

個案一為 66 歲女性病患, 其入院診斷為直腸癌術後及化療後, 並伴隨肝臟、肺臟及骨轉移 ( colon cancer s/p and C/T with bone and liver metastasis ), 並懷疑腦部轉移。92/04/26 因癌症轉移造成的背痛入院, 之後於 92/05/01 因為病人急性發生的意識混亂, 故會診精神科。與個案的會談時發現, 病人有意識混亂的情形, 判斷力及對時間、地點、人物的定向感是呈現損害的狀態, 有近期記憶損害、注意力減退的情況, 且睡眠覺醒週期混亂, 視幻覺及聽幻覺也同時出現, 過去一天的病情呈波動變化, sundown syndrome 明顯, 再加上 92/04/26 的 ( 1 ) 血液報告血紅素 ( Hb ) 為 10.6 gm/dl 太低, 血球容積比 ( HT ) 為 30.4% 太低, 白血球 ( WBC ) 為 12300 /  $\mu$ l 太高; ( 2 ) 生化報告有多處數值不正常, 如白蛋白 ( albumin ) 為 3 gm/dl 太低, 鹼性磷酸酶 ( alkaline phosphatase ) 為 433 IU/L 太高, 膽固醇總量 ( total cholesterol ) 為 489 mg/dl 太高, 尿酸 ( uric acid ) 為 9.2 mg/dl 太高, 故根據 DSM-IV 診斷為譫妄症。當時中文版譫妄量表 ( Delirium Rating Scale, DRS )<sup>7-8</sup> 為 24 且臨床整體評估表 ( Clinical Global Impression, CGI ) 為 6, 使用 olanzapine 5mg 每天晚餐後給藥, 在使用 2 天後, 中文版譫妄量表 ( DRS ) 變為 9 而臨床整體評估表 ( CGI ) 也降低為 3。病人因症狀控制良好且意識清楚故出院。

### 個案二

個案二為 80 歲男性病患, 病人於 91/08/28 因為食慾差、雙腳及左手水腫 ( bil. legs and L't hand pitting edema )、全身不適入院, 入院診斷為前列腺癌術後 ( Prostate cancer s/p OP ), 於 91/09/03 病人因為意識混亂而會診精神科。在會談過程中發現, 病人定向感差, 對於問句無法切題回答, 並有視幻覺及聽幻覺, 且幾乎整天都臥床, 整天都無法有連貫通順的言談 ( coherent speech ), 晚上幾乎不睡, 不時出現低聲自言自語, 但聽不清楚內容, 再加上因為原本前列腺癌的影響, 病人的血液檢查有多處不正常如鉀 2.9 meq/L 偏低、氯 109 meq/L 偏高、血紅素 10.0 gm/dL 偏低、血球容積比 ( Ht ) 30.5 % 偏低, 當時診斷為譫妄症。中文版譫妄量表 ( DRS ) 為 26 及臨床整體評估表 ( CGI ) 為 6。故使用 olanzapine 5mg 晚餐後服用。於 91/09/04 追蹤, 其中文版譫妄量表 ( DRS ) 為 26 而臨床整體評估表 ( CGI ) 為 6, 故將 olanzapine 改為 10 mg 也是晚餐後服用, 而於 91/09/05 再追蹤, 則發現中文版譫妄量表 ( DRS ) 變為 16 且臨床整體評估表 ( CGI ) 亦下降為 3。個案譫妄症狀控制良好, 但不幸的是, 病人於 9/22 仍因心肺衰竭死亡。

### 個案三

個案三為 53 歲女性病患, 92/04/23 因食慾差並伴有腹痛症狀而入院, 其入院診斷為大腸癌術後伴隨有卵巢及肺部轉移並經肺葉切除術 ( colon cancer s/p and with ovarian and lung metastasis s/p pneumectomy ) 和轉移性尿道癌 ( metastatic urethral cancer )。病人於入院前無精神科病史, 入院後於 92/05/01 因突然的意識狀態改變, 變得對時間及地點的定向感差, 睡眠週期混亂, 通常白天睡, 晚上情緒較為激動, 食慾減退, 無切題回應 ( irrelevant answer ), 且注意力缺損, 記憶力變差, 在血液及生化檢查上亦有多處不正常, 當時診斷為譫妄症。92/05/01 當日中文版譫妄量表 ( DRS ) 為 12 而臨床整體評估表 ( CGI ) 為 5, 故使用 olanzapine 5mg 晚餐後服用, 病人於 92/05/02 時追蹤, 其症狀較為平穩, 故中文版譫妄量表 ( DRS ) 變為 5 且臨床整體評估表 ( CGI )

亦降為3。該個案因症狀控制穩定，故出院改門診治療。

## 討論

一般而言，譫妄症的臨床表現差異性極大，可能反應著不同之病理生理表現。譫妄症的病人可呈現激動、活動量過度或是過度警醒 (hyperaroused) 的過度警醒與活動量過度亞型；譫妄症也可以是活動及警醒程度下降作為主要表現的低度警醒及低活動度亞型。然而最常見的譫妄症病人是混合型病人，其過度警醒與活動量過度或低度警醒與低活動量間的變化極快。發生譫妄症的病人，大部分的病因是多重性，較常見的有 (1) 體液及電解質之失衡、(2) 感染、(3) 藥物毒性、(4) 代謝失調、(5) 知覺及環境之破壞<sup>9</sup> 等。譫妄症的治療可分為根本治療與緩解治療兩部分。根本治療針對的是致病的生理狀態，而緩解治療則試圖控制激動等症狀。研究顯示改善根本之生理狀況，會表現在精神狀態及腦波之變化。大部分病人都需要接受住院治療。一旦診斷確立，初步處理步驟為：(1) 減少或停止不必要的用藥；(2) 密切觀察；(3) 規則偵測生命跡象，輸入及排出之液體；(4) 瞭解詳盡之病史與進行初步實驗室檢查；(5) 環境及社會心理處置；及(6) 對於激動及精神病症狀，施予藥物治療。處理譫妄症狀的方法包括藥物及非藥物治療。單獨使用非藥物治療或支持療法對控制譫妄症狀時常是無效的，所以使用抗精神病藥物治療是必須的。而老年人用藥之考量，以高效價之抗精神病藥物為宜，如butyrophenone類之haloperidol，是第一代的抗精神病藥物，具有較少之心血管與呼吸系統副作用及較輕微之抗膽鹼作用，是治療譫妄症之首選藥物；其他的第一代抗精神病藥物如chlorpromazine和droperidol也顯示有治療譫妄症狀的效果<sup>10</sup>。但這些第一代抗精神病藥物的主要缺點，包括錐體外徑副作用 (extrapyramidal side effect)，遲發性不自主運動 (tardive dyskinesia)，及抗精神病藥惡性症候群 (neuroleptic malignant syndrome)。幾種第二代抗精神病藥物如risperidone及olanzapine有不同多巴胺第二型受體拮抗 (dopamine D2 antagonist) 效價和可能更

特定的多巴胺阻斷效果，且有較低的錐體外徑副作用 (extrapyramidal side effect) 及相關副作用，現在多用在治療失智症 (dementia) 的混亂行為，及內科住院病人的譫妄治療<sup>11</sup>。

在這三例個案中我們選擇使用olanzapine來治療住院病人的譫妄併發症。olanzapine是一種安全而有效的抗精神病藥物，首次合成於1982年，衍生自clozapine，是一種thienobenzodiazepine。對D2接受器的拮抗力並不強，卻可以治療精神分裂症的正向症狀與負向症狀，副作用也比較少。可能的副作用包括：體重增加、嗜睡、姿態性低血壓、與便秘。癲癇與錐體外徑症狀的發生機率頗低，也沒有clozapine的血液影響。

在藥物動力學方面 (pharmacokinetics)，olanzapine以口服為主，服藥之後5個小時，血漿濃度達到顛峰，食物並服與否，不會影響到olanzapine的吸收。半生期約31小時，一天可以只給劑量一次，約有93%的藥物會與血漿蛋白結合。年齡、種族對於血漿濃度影響很小。在相同劑量下，女性體內的olanzapine濃度往往比男性高。olanzapine對於P450系統的接和相當微弱，也不受這類酶的代謝。

在藥物作用學 (pharmacodynamics) 部分，olanzapine會阻斷5-HT<sub>2a</sub>與D2接受器，也會阻斷M<sub>1</sub>、H<sub>1</sub>、5-HT<sub>2c</sub>、5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>6</sub>、α<sub>1</sub>、D<sub>1</sub>與D<sub>4</sub>接受器。olanzapine對於5-HT系統的拮抗力是對多巴胺系統拮抗力的八倍。olanzapine很少造成錐體外徑症狀。但與risperidone、sertindole、quetiapine與ziprasidone相比較，olanzapine對於乙酰膽鹼與組織胺的拮抗力較高，但對於α<sub>2</sub>接受器的拮抗力則較弱。一個PET的研究顯示：olanzapine對於D2接受器的拮抗力超過clozapine，接近risperidone。顯然，要是劑量過高，也是可能產生錐體外徑症狀或提升泌乳素<sup>12</sup>。olanzapine在治療的適應症為精神分裂症 (schizophrenia)，遲發性異動症 (tardive dyskinesia)，錐體外徑症候群 (extrapyramidal side effect)，情感性精神病 (mood disorder) 及物質性引發的精神疾病 (substance induced psychosis)。至於藥物交互作用方面，酒精會增加

olanzapine 的吸收，也會加強olanzapine 的中樞神經抑制效果。吸煙會減低olanzapine 的血中濃度。carbamazepine、phenytoin 會提升CYP3A 的活性，減低olanzapine 的有效濃度。但是cimetidine 則可能增加olanzapine 的濃度。

在這些病人身上我們發現，在使用olanzapine 之後的第一至第三天，譫妄症病人的易怒情緒 (irritable mood) 及躁動行為 (agitated behavior) 便有顯著減少，且睡眠部分也因olanzapine 的嗜睡 (sedation) 副作用而有改善，這個結果與之前的研究<sup>12</sup> 在三天內有最多改善不謀而合，且接下來的數天亦有持續進步。olanzapine 對譫妄的治療劑量較低，且病人也較少經驗到相關的副作用。在使用olanzapine 對譫妄症的治療部分，主張建議使用每天5mg 的劑量，至於是否要增加或減少劑量則視臨床症狀而定。在一些研究文獻中有提到某些譫妄病患的症狀會因為olanzapine 的使用而更惡化，雖然在此三例中並無這種現象，但我們仍應儘可能要考慮是否是muscarinic antagonist 的作用或是因為有些病人已經大於80歲，則那些病人亦會對anti-muscarinic 的作用太敏感，而使病人的譫妄症狀惡化<sup>13</sup>。

綜合上述個案研究，說明以olanzapine 藥物治療譫妄病人，在臨床上是安全且有效的。對於未來的研究，我們將持續著眼於譫妄症的藥物治療研究，尤其是針對olanzapine 與其他第一代抗精神病藥物 (first-generation antipsychotics) 對譫妄症治療的研究的比較，以提供譫妄症病患在臨床上較佳的治療方式。

## 參考文獻

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder. 4th ed., Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
2. Trzepacz PT, Breitbart W. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 11.
3. Inouye SK. The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med* 1994; 97: 278-88.
4. O'Keefe SO, Lavan J. The prognostic significance of delirium in older hospital patients. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 174-8.
5. Inouye SK. Delirium in hospitalized elderly patients: recognition, evaluation, and management. *CT Med* 1993; 57: 309-15.
6. McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, et al. Delirium predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med* 2002; 162: 457-63.
7. Grassi L, Caraceni A, Beltrami E, et al. Assessing Delirium in Cancer Patients. The Italian Versions of the Delirium Rating Scale and the Memorial Delirium Assessment Scale. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21: 59-68.
8. Trzepacz PT. The delirium rating scale. Its Use In Consultation-Liaison Research. *Psychosomatics* 1999; 40:193-204.
9. Elie L, Cole M, Primeau F, et al. Delirium risk factors in elderly hospitalized patients. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 204-12.
10. Breitbart W, Marotta R, Platt M, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 231-7.
11. Breitbart W, Tremblay A, Gibson C. An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics* 2002; 43: 175-82.
12. George WA, Jerrold FR. *Handbook of Psychiatric Drug Therapy*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 6-52.
13. Jibson, Tandon R. New atypical antipsychotic medications. *J Psychiatr Res* 1998; 32: 215-28.

# Olanzapine for the Treatment of Delirium in Hospitalized Patients

Chen-Ju Lin, Chun-Kai Fang, Hong-Wen Chen<sup>1</sup>, and Yuen-Liang Lai<sup>1</sup>

*Department of Psychiatry, Mackay Memorial Hospital,*

*<sup>1</sup>Department of Hospice Palliative Medicine, Mackay Memorial Hospital*

Delirium is a common and often serious neuropsychiatric complication in hospitalized patients with medical illness. Delirium is a syndrome of disturbed consciousness, cognition, and perception that develops over a short period of time and tends to fluctuate during the course of the day. From the previous study, the prevalence of delirium has been estimated from 15% to 30% among hospitalized patients. The standard approach to managing delirium in the medically ill includes a search for underlying causes, correction of those factors, and management of the symptoms of delirium. The palliative therapy is trying to control the agitated behavior. The management of the symptoms of delirium involves the use of both nonpharmacological and pharmacological interventions. Nonpharmacological or supportive interventions alone are often not effective in controlling the symptoms of delirium, and symptomatic treatment with neuroleptics or antipsychotic medications is necessary. Haloperidol, a first-generation antipsychotics, is the first choice for delirium treatment, which has little cardiac or respiratory side effect and few anticholinergic effects. The major disadvantage of the use of first generation antipsychotics includes the development of extrapyramidal side effect and etc. Second-generation antipsychotics such as risperidone and olanzapine result in lower incidence of extrapyramidal and related side effects. Our case report presents three delirium case treated by olanzapine and by the great improvement in DRS within the first 3 days of treatment. Hope this experience can provide you another thinking process to treat delirium hospitalized patients. ( J Intern Med Taiwan 2005; 16: 48-52 )