

以干擾素治療C型肝炎引發之精神病及停用後的譫妄

黃郁心^{1,2} 劉絮愷³ 謝明憲³ 胡海國³ 林信男^{1,3} 劉智民³

¹馬偕紀念醫院 精神科

²馬偕醫護管理專科學校

³臺大醫院 精神醫學部

摘要

慢性病毒性肝炎的積極治療仍以干擾素 (interferon) 為主流，但使用後有許多神經精神系統的併發症。本文提出一例慢性C型肝炎病患於接受干擾素注射治療後不同時間點出現的精神病及譫妄 (delirium) 症狀，經入院治療使用低劑量抗精神病藥物後症狀緩解，藉此討論干擾素造成之精神症狀及其相關之機轉。

關鍵詞：譫妄 (Delirium)

慢性C型肝炎 (Hepatitis C, chronic)

干擾素 (Interferons)

物質引致之精神病 (Psychoses, substance-induced)

前言

慢性病毒性肝炎的積極治療仍以干擾素 (interferon) 為主流，但使用後有許多神經精神系統的併發症，如憂鬱¹、焦慮、及認知功能缺損等²，也有引發躁症³及強迫症⁴的報告。本文提出一例慢性C型肝炎病患於接受干擾素注射治療後不同時間點出現精神病症狀及譫妄 (delirium) 症狀，經入院治療使用低劑量抗精神病藥物後症狀緩解，藉此討論干擾素造成之精神症狀及其相關之因子。

病史

此病患為五十六歲已婚女性，國中畢，無精神疾病家族史，亦無非法藥物濫用史。病前個性內向、固執、多疑且易焦慮。約三十歲

時因接受子宮肌瘤切除手術接受輸血感染C型肝炎，四十七歲時已有肝指數上升的情形(GOT 100 IU/L, GPT 140 IU/L)，病患為此感到焦慮。

五十歲時病患因失眠及焦慮至精神科門診就醫，當時的壓力包括女兒懷孕及與鄰居的衝突，以zolpidem每日10 mg、flupenthixol每日0.5 mg及melitracen每日10 mg持續治療，失眠及焦慮的問題得到改善。半年後因GOT、GPT上升，病患經腸胃科醫師建議開始接受每週三次，每次三百萬單位，為期二十四週的 α 2b型干擾素注射治療。治療初期病患出現類似感冒症狀及噁心、喉痛、腹瀉等副作用，治療一個月後出現血紅素下降 (12.3→8.1 mg/dL)，治療三個月後漸出現視幻覺、體幻覺、聽幻覺及關係妄想 (看到皮膚表面長出白絲且會痛，看到黑芝麻、

汞污泥、黑螞蟻由血管及皮膚迸出來掉到地上，會有嘩嘩剝剝的聲音。吃完的菜碗放在旁邊，菜又會生出來，然後掉在地上融化變成黑芝麻。因為自己身上迸出來的東西，所以坐捷運時旁邊的小朋友都在喊癢)，這些症狀一開始間斷出現，逐漸變成持續整天，但病患未告知醫師。

干擾素注射治療結束後三至四天，幻覺及妄想漸加劇，並出現情緒不穩、語無倫次及怪異干擾行為（生食、坐車時把頭手伸出窗外），且有在夜間加劇的現象，因此於結束治療後十天被帶至精神科住院。

診察資料

在理學檢查及神經學檢查無特殊異常。實驗室檢查發現GOT、GPT稍高及巨球性貧血(MCV 95.7 fL, Hgb 11.1 g/dL)，甲狀腺功能free T4為正常，其他包括維他命B12、葉酸、血氨濃度、腦波及腦部核磁共振攝影檢查皆正常。精神狀態檢查則發現譫妄（對人及時間的定向感不佳），視、聽及體幻覺，關係、被害及嫉妒妄想（同房病友為先生外遇對象），以及儀式化行為（跪拜）。以sulpiride 每日400 mg治療，一週後譫妄情形改善，二週後精神病症狀消失。入院二十天後施行神經心理測驗，顯示短期記憶輕度偏差，操作智商較低（魏氏成人智力測驗總智商為94，語文智商為106，操作智商為79），認知功能則未呈現明顯障礙。個案對之前的精神病症狀表示應為幻覺。

病患於住院三週後出院，診斷為干擾素引起的譫妄及精神病。出院三個月後之GOT為56 IU/L、GPT為72 IU/L，血紅素回升為12.4 mg/dL。出院五個月後再施行神經心理測驗，並未發現認知功能有再下降的情況（總智商為91，語文智商為99，操作智商為83）。病患可持續於門診追蹤迄今六年，停用抗精神病劑後也未再出現精神病症狀。

討論

慢性C型肝炎病患本身即有倦怠、疲勞及憂鬱症狀（約佔57.2%）的報告⁵，目前仍是以干擾

素治療為主流。幾乎所有初次接受interferon- α 注射的病人會在6-8小時內產生類似感冒的症狀，數周後常有疲倦、噁心、腹瀉、掉髮、背痛的副作用。33%的病人有神經學方面的副作用，包括感覺異常、意識混亂、失語、皮質失明、譫妄、椎體外症候群（extrapyramidal syndrome）如靜坐不能（akathisia）等⁵。此外更細微的神經精神學症狀亦常見於接受interferon- α 治療的慢性C型肝炎病患，這些症狀常很惱人且因此必須降低劑量或終止治療：包括認知功能缺損（注意力不集中、警醒度降低、記憶力缺失等），憂鬱症狀（10-40%的病人）、焦慮症狀、躁症、意識混亂及精神病⁵。Hosoda等人於日本的研究顯示：943位接受interferon- α 治療的慢性C型肝炎病患中，有4.6%產生精神症狀，以女性較多且達統計上的差異，其中以interferon- α 2b型產生精神症狀的比率最高但未達統計上的差異；943位病人中0.4%產生具妄想及幻覺的精神病，0.1%產生譫妄⁶。干擾素相關的精神症狀大部分發生於使用干擾素期間，也有個案報告是因為終止干擾素治療後所引起的躁症^{8,9}。本個案的精神病症狀開始於干擾素治療三個月後，於停止干擾素治療後加劇，譫妄症狀則於停止干擾素治療後開始發生。

在作用機轉部份，一般咸信interferon- α 會經由缺乏腦血障壁處進入中樞神經系統，影響神經內分泌、細胞介質（cytokine）及神經傳導物質（neurotransmitter）⁷，使得血中皮質醇（cortisol）濃度上升，此與憂鬱可能相關。Interferon- α 短期作用類似中樞多巴胺促效劑（central dopamine agonist），長期作用則是經由opioid 接受器的作用，反而造成突觸前多巴胺（presynaptic dopamine）釋放的減少⁷。本個案於停止干擾素治療後精神症狀反而惡化，推測與多巴胺長期受抑制後，忽然停止interferon- α ，反而造成多巴胺過度活性（dopamine hyperactivity）而造成精神病症狀的加劇及譫妄症狀的產生。

本文報告一位干擾素治療三個月後開始出現精神病症狀之中年女性，於停止干擾素施打後產生精神病症狀急劇惡化及譫妄現象，經低劑量抗精神病藥物治療後完全改善未再出現精

神症狀。在Naranjo 等人提出的ADR (adverse drug reactions) possibility scale上為七分¹⁰，表示很可能為干擾素所引起 (probable reaction)。國外已有文獻報告施打干擾素致精神病之案例，目前國內尚未有類似報告，因此本文可提醒使用干擾素的醫師，適時注意其精神症狀，並於停止使用干擾素後，仍要注意其精神狀態的改變。

參考文獻

1. Horsmans Y. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 711-13.
2. Tanaka H, Maeshima S, Shigekawa Y, et al. Neuropsychological impairment and decreased regional cerebral blood flow by interferon treatment in patients with chronic hepatitis: a preliminary study. *Clin Exp Med* 2006; 6: 124-28.
3. Basanth KK, Jacob R, Jacob KS. Mania associated with interferon α 2b treatment. *J Postgrad Med* 2006; 52: 207-9.
4. DeRosse P, Szeszko PR, Malhotra AK. Interferon-induced obsessive-compulsive disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 2006; 28: 357-8.
5. Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 867-76.
6. Hosoda S, Takimura H, Shibayama M, Kanamura H, Ikeda K, Kumada H. Psychiatric symptoms related to interferon therapy for chronic hepatitis C: clinical features and prognosis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 54: 565-72.
7. Pavol MA, Meyers CA, Rexer JL, Valentine AD, Mattis PJ, Talpaz M. Pattern of neurobehavioral deficits associated with interferon alfa therapy for leukemia. *Neurology* 1995; 45: 947-50.
8. Carpiniello B, Orru MG, Baita A, Pariante CM, Farci G. Mania induced by withdrawal of treatment with interferon alfa. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 88-9.
9. Rossi A, Renzetti D, D'Albenzio L, Gianfelice D, Kalyvoka A, Rinaldi O. Case of mania induced by withdrawal of interferon- α in a patient affected by bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 56: 647-8.
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.

Interferon Induced Psychotic Disorder and Withdrawal Delirium during the Treatment of Chronic Hepatitis C

Yu-Hsin Huang^{1,2}, Shi-Kai Liu³, Min-Shien Shieh³,
Hai-Gwo Hwu³, Hsin-Nan Lin^{1,3}, and Chih-Min Liu³

¹*Department of Psychiatry, Mackay Memorial Hospital;*

²*Mackay Medicine, Nursing and Management College;*

³*Department of Psychiatry, National Taiwan University Hospital*

Interferons are the main therapy for chronic viral hepatitis. However, many neuropsychiatric adverse reactions have been reported. We report here that a patient with chronic hepatitis C developed psychotic symptoms and delirium at different time after receiving interferon injection. The above symptoms subsided after low dose anti-psychotic treatment. We also discuss the possible mechanisms of interferon-induced psychiatric symptoms. (*J Intern Med Taiwan* 2009; 20: 270-272)