

R
008.8
1135-1
88

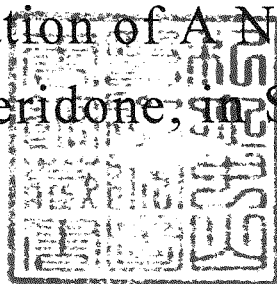
中山醫學院醫學研究所碩士論文

Master Thesis, Institute of Medicine,
Chung Shan Medical and Dental College

指導教授：林瑞生 教授

抗精神病新藥 Risperidone 之臨床療效
暨相關副作用之探討

Clinical Evaluation of A Novel Antipsychotic
Drug, Risperidone, in Schizophrenia



研究生：張祥成 (Hsiang-Chen, Chang)
中華民國八十八年元月 (January, 1999)

中山醫學院圖書館



C054588

授權書

(博碩士論文)

本授權書所授權之論文為本人在中山醫學院大學(學院) 醫學研究所系所
臨床組 87學年度第 1學期取得 碩士學位之論文。

論文名稱：抗精神病新藥 Risperidone 之臨床療效暨相關副作用之探討

同意 不同意

本人具有著作財產權之論文全文資料，授予行政院國家科學委員會科學技術資料中心、國家圖書館及本人畢業學校圖書館，得不限地域、時間與次數以微縮、光碟或數位化等各種方式重製後散布發行或上載網路。

本論文為本人向經濟部智慧財產局申請專利的附件之一，請將全文資料延後兩年後再公開。(請註明文號：)

同意 不同意

本人具有著作財產權之論文全文資料，授予教育部指定送繳之圖書館及本人畢業學校圖書館，為學術研究之目的以各種方法重製，或為上述目的再授權他人以各種方法重製，不限地域與時間，惟每人以一份為限。

上述授權內容均無須訂立讓與及授權契約書。依本授權之發行權為非專屬性發行權利。依本授權所為之收錄、重製、發行及學術研發利用均為無償。上述同意與不同意之欄位若未鉤選，本人同意視同授權。

指導教授姓名：林 瑞 生

研究生簽名：
(親筆正楷)

張祥成

學號：R85126
(務必填寫)

日期：民國 88 年 1 月 20 日

1. 本授權書請以黑筆撰寫並影印裝訂於書名頁之次頁。
2. 授權第一項者，請再交論文一本予畢業學校承辦人員或逕寄台北市 10636 和平東路二段 106 號 1702 室 國科會科學技術資料中心 江守田、王淑貞。(本授權書諮詢電話：02-27377746)
3. 本授權書於民國 85 年 4 月 10 日送請經濟部智慧財產局修正定稿。
4. 本案依據教育部國家圖書館 85.4.19 台(85)圖編字第 712 號函辦理。

本論文為中山醫學院授與理學碩士學位之必備條件之一，經中山醫學院醫學研究所碩士論文考試委員會審查合格及口試通過。

口試委員

台中榮民總醫院教學研究部
中國醫藥學院藥物化學研究所

王繼平 教授

王繼平

中山醫學院藥理學科

李怡靜 副教授

李怡靜

中山醫學院藥理學科
(論文指導教授)

林瑞生 教授

林瑞生

中華民國八十八年元月(January, 1999)

誌

謝

於此論文完成之際，心中之悸動自是難以用言語表達，回想這兩年來之學習與生活的點點滴滴，腦海中浮現的盡是師長的諄諄教誨、悉心指導及同學、同事們的鼎力相助與精神支持，此情此景更使我心中充滿了無限的感激。

首先，我要感謝我的指導老師林瑞生教授，他的博學使我獲益良多、他的正直使我如沐春風、他的鼓勵更使瀕臨放棄的我，重新振作，順利畢業。

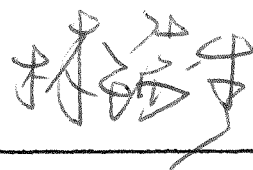
另外，我要感謝靜和醫院提供的協助、院長柯毅文醫師及藥局主任陳正力藥師的提攜，尤其是臨床藥師游美秀學姊的大力相助，她不但親自參與研究且不吝賜教，而其對臨床藥學的認真態度，更令人感佩萬分。

最後，我還要感謝家人無怨無尤的支持，若無他們的付出我將無法實現理想，衷心感激。

謹以此篇論文獻給我的家人及關心我的朋友。

學生張祥成論文題目為抗精神病新藥 Risperidone 之臨床療效暨相關副作用之探討，其論文已經中山醫學院醫學研究所碩士論文考試委員會審查合格及口試通過，並由指導教授核閱後無誤。

指導教授：林瑞生 教授

簽名：

中華民國八十八年二月二十日

中文摘要

精神分裂症是一種嚴重精神異常的疾病，其成因眾說紛紜，一般認為與遺傳因素或腦部缺損有關。精神分裂症的發病率佔全球的成年人口約 1% 左右，而精神科住院病患中則有近四成的病人是屬於精神分裂症。精神分裂症不僅造成病患個人的痛苦，也對其家庭及社會帶來沉重的負擔。

精神分裂症通常好發於青少年或年輕的成人，其症狀常出現妄想、幻覺、思考錯亂、社交畏縮、不合宜的感情及行為等，進而影響其自我及社會功能。上述這些精神分裂症的症狀，更進一步地被分類為「正性症狀」(如妄想及幻覺)和「負性症狀」(如社交畏縮及失語症)。

精神分裂症的治療重心一般還是針對其症狀加以控制及緩解，因此目前對於精神分裂症的治療仍以藥物治療為最主要的治療方式。雖然傳統抗精神病藥物已經能夠有效控制精神分裂症的正性症狀，但是其仍有諸多的使用限制。最嚴重的是它們具有潛在性的神經性副作用。以現今使用最為廣泛的抗精神病藥物 Haloperidol 為例，其具有很高的錐體外徑副作用(EPS)發生率，因此影響病患的服藥順從度導致精神病的復發。並且傳統抗精神病藥物對精神分裂症常見的負性症狀缺乏明顯之療效，因此對現代以鼓勵精神病患

重返社會之治療理念造成障礙。另外仍有若干比例的難治型精神分裂症病患，對於傳統抗精神病藥物沒有明顯反應。

新一代的非典型抗精神病新藥 Risperidone 其藥理機轉，具有同時拮抗 D2 及 5-HT₂ 受體之功能，可有效治療精神分裂患者之正性症狀，亦可改善部份患者之負性症狀，且少有傳統藥物惱人的 EPS 副作用，因此使得病患的服藥順從度提高而有效預防精神病的復發。由於其具有改善負性症狀之功效，可使病患重返家庭及社會，進而提升患者的社會功能，減輕病患家屬與社會整體之負擔。

有鑑於 Risperidone 為一新近引進國內市場的抗精神病新藥，故本研究以 Risperidone 之臨床療效暨相關副作用為主題，於中部地區重要的精神病專科醫院(財團法人台中仁愛之家附設靜和醫院)進行回溯性的 Risperidone 的藥物使用評估，期望結果能做為 Risperidone 於精神分裂症臨床使用之參考。

本研究所進行之回溯性使用評估，是先由靜和醫院電腦處方資料庫中挑選 1997 年 6 月至同年 12 月間曾使用 Risperidone 之病患共計 46 位，爾後再依據藥品使用評估準篩選 26 位患者做為期 12 週之評估。病歷檢閱是依藥物使用記錄所需的資料為主，追蹤評估病患於 12 週間使用 Risperidone 及相關藥物的相關記錄，評估項目包括有病患基本資料、生理生化值資料、療效記錄、用藥記錄、錐體外徑副作用及其他藥物副作用等。

本研究的結果顯示，自 1997 年 6 月 1 日至同年 12 月 31 日止，靜和醫院新型抗精神病藥物 Risperidone 的使用人數共計 46 人，能符合十二週評估條件者有 26 人(56.52%)，未符合條件則有 20 人(43.48%)。符合評估的病患之中包括門診病人 15 人(57.69%)及住院病人 11 人(43.31%)。病患之現年齡：門診病人平均為 37.27 歲，住院病人則為 44.82 歲。門診病人服用 Risperidone 之平均劑量於為每日 3.87mg，住院病人則為 6.57mg。門診病患服用 Risperidone 前正性症狀之發生率：門診病患為 80%、住院病患為 81.82%；負性症狀之發生率於門診病患為 53.33%、住院病患則為 90.91%。使用 Risperidone 治療十二週後，正性症狀之發生率於門診病人下降到 26.67%；住院病人則下降到 45.45%。在負性症狀方面門診病人的發生率降為 20%；住院病人則降為 63.63%。因此，服用 Risperidone 十二週後的臨床改善率：正性症狀於門診病患為 53.33%、住院病患為 36.37%；負性症狀之改善率於門診病患為 33.33%、住院病患為 27.28%。在 EPS 副作用的發生率方面，本研究的結果顯示無論門診或住院病患其發生率均低。另外，病人對其他藥物副作用之耐受性良好，但是對於年長病患之失眠及心血管等副作用仍應小心注意。病患在用藥期間亦無任何生理及生化值異常出現。

根據這些研究結果所得之結論，Risperidone 為一強力的 5-

HT₂ 及 D₂ 受體阻斷劑，其獨特的平衡 Serotonin/Dopamine 功能作用，使其具有相當於傳統藥物的控制正性症狀之效力，且能夠成功地改善負性症狀。另外，Risperidone 較傳統抗精神病藥物不易發生錐體外徑症候群(EPS)，其長期使用也可避免傳統抗精神病藥物發生遲發性不自主運動(TD)的危險。

Abstract

Schizophrenia is a group of illness of unknown origin that occurred in 1% of the adult population in most countries in which surveys have been conducted. The economic and social cost is considerable, as approximately 40% of all hospitalized psychiatric patients suffer from schizophrenia and related disorders, and that continues to place a large social and economic burden on individual and society.

Schizophrenia usually begins during adolescence or young adulthood and is characterized by spectrum of symptoms that typically include disordered thought, social withdrawal, hallucinations (both aural and visual), paranoia and bizarre behavior. These symptoms are categorized as "positive"(e.g. hallucinations and paranoia behavior) and "negative"(e.g. social withdrawal and apathy).

The pharmacological management of schizophrenia had played a major role in limiting the disintegration of the personality of schizophrenic patient. Although conventional antipsychotics are very effective to alleviate positive symptoms of schizophrenia, they have several limitations. The most important is a poor safety profile, notably the occurrence of EPS at therapeutic doses. In addition,

conventional agents have relatively weak activity against negative symptoms. This is particularly important because negative symptoms are more associated than positive symptoms with poor long-term vocational and social outcomes. Finally, substantial proportions of patients are refractory to treatment with the older agents, which also have the potential to cause tardive dyskinesia.

The atypical antipsychotic drug, risperidone combine, the known antipsychotic effects of dopaminergic receptor antagonism (seen in classical antipsychotics such as chlorpromazine and haloperidol) and serotonergic receptor antagonism. On the basis of its pharmacology, risperidone can be predicted to have good therapeutic efficacy and a low incidence of extrapyramidal adverse effects.

Since risperidone is a novel antipsychotic drug to be present marketing in Taiwan. We hope to comprehend the clinical efficacy and related side effects of risperidone. Thus, this study was to assess risperidone on the clinical efficacy of positive and negative symptoms, EPS and other related side effects on risperidone in schizophrenic patients in a 300-bed psychiatric hospital in the middle Taiwan. A retrospective drug utilization(D.U.E.) evaluation was conducted via computer-based data and medical records.

There were 46 patients (include inpatients and outpatients) who had ever been prescribed Risperidone during June 1st 1997 to December 31st 1997. According to the criteria of D.U.E., 26 patients (including 15 outpatients and 11 inpatients whose age was between twenty one to sixty three years old) were selected for a evaluation of 12 weeks period. The usage guideline for evaluation of the effects of risperidone was defined by referring to literatures and specialists' opinions.

The average dose of risperidone for outpatients was 3.87mg daily and for inpatients was 6.57mg daily. The results of this study show that clinical improvement of risperidone on positive symptoms at the study end point were shown by 53.33% of the outpatients and 36.37% of the inpatients, respectively. In addition, clinical improvement of risperidone on negative symptoms were shown by 33.33% of the outpatients and by 27.28% of the inpatients, respectively. The incidence of extrapyramidal side effects in the study was low as placebo, which referred from some earlier literatures. The other side effects of risperidone excepted EPS in this study were mild. However, the occurrence of insomnia and some cardiovascular side effects in elder patients had to be noticed. On the other hand, no abnormal results of laboratory test were recorded

in any of risperidone-treated patients.

According to these findings, it is concluded that risperidone is an effective drug for improving both positive and negative symptoms of schizophrenia with a low incidence of adverse effects.

目 錄

中文摘要.....	I
英文摘要.....	V
目 錄.....	IX
圖表目錄.....	X
第壹章 緒論.....	1
第一節 前言.....	2
第二節 藥物使用評估.....	5
第三節 研究目的.....	7
第貳章 文獻回顧.....	8
第一節 精神分裂症.....	9
第二節 精神分裂症的藥物治療.....	19
第三節 Risperidone 簡介.....	34
第參章 材料與方法.....	55
第一節 資料來源.....	56
第二節 研究方法.....	57
第三節 統計分析方法.....	65
第肆章 結果.....	74
第一節 基本資料分析.....	75
第二節 相關藥物的使用分析.....	82
第三節 臨床療效評估.....	87
第四節 藥物副作用評估.....	91
第五節 特殊(評估外)案例記錄.....	97
第伍章 討論.....	98
參考文獻.....	108

圖表目錄

圖目錄:

圖 2-1.腦中四條多巴胺路徑.....	23
圖 2-2.Risperidone 的化學結構式.....	38
圖 2-3.抗精神病藥物與受體之親和力.....	42
圖 2-4.非典型抗精神病藥物之治療與毒性關係圖.....	44
圖 2-5.Risperidone 的體內代謝路徑.....	47
圖 4-1.未完成評估病患之 Risperidone 的停藥原因.....	81
圖 4-2.正性症狀之臨床療效評估.....	89
圖 4-3.負性症狀之臨床療效評估.....	90
圖 4-4.錐體外徑副作用(EPS)發生率(%).....	93

表目錄:

表 2-1.Schizophrenia subtypes.....	10
表 2-2.精神分裂症之症狀.....	11
表 2-3.抗精神病藥物之分類.....	25
表 2-4.典型抗精神病藥物及其副作用.....	25
表 2-5.抗精神病藥物導致的運動異常.....	30
表 2-6.偽巴金森氏症(Pseudoparkinsonism)的症狀.....	31
表 2-7.抗巴金森氏症藥物.....	31
表 2-8.Summary of major published clinical trials of Risperidone.....	51
表 3-1.Due Criteria for Risperidone.....	58
表 3-2.靜和醫院抗精神病藥物: Risperidone 評估記錄表.....	67

表 4-1. 研究對象基本資料.....	77
表 4-2. 病患年齡分析.....	78
表 4-3. 發病年齡分析.....	79
表 4-4. 病程年數分析.....	80
表 4-5. 病患原先使用的抗精神病藥物.....	83
表 4-6. 臨床 Risperidone 劑量使用評估.....	84
表 4-7. 併用藥物(輔助性藥物)評估.....	86
表 4-8. 臨床療效評估.....	88
表 4-9. 錐體外徑副作用諸症狀發生頻率(%).....	94
表 4-10. 其他藥物副作用發生比率.....	95
表 4-11. EPS 以外的其他藥物副作用之發生頻率(%)....	96

第壹章 緒論

第一節 前言

精神分裂症(Schizophrenia)是一種嚴重的功能性精神病，好發於青春期的末期及成人期之初期。從流行病學的研究顯示全世界接近 1%的人口患有精神分裂病。精神分裂病患者由於其思考、知覺、情感及行為上的障礙，致使其本身和家庭，甚至整體社會造成沉重負擔。精神分裂病的真正病因至今仍未獲完全闡明，因此迄今精神分裂病的治療是以緩解其症狀為主，並且是以藥物治療做為精神分裂症的最主要的治療方式。

精神分裂症的藥物治療，其藥理學機轉主要是來自於精神分裂症的多巴胺(Dopamine)假說為其理論基礎，該理論認為精神分裂症乃肇因於腦內神經傳導物質之一的多巴胺過多所造成，因此傳統的抗精神病藥物之發展即循此 Dopamine 受體阻斷劑的模式發展。在 1950 年代抗精神病藥物首次問世後，學者們均致力於多巴胺受體的藥理研究，尤其是 D₂ 受體所具有之活性的重要性，進而開發出具有高選擇性、高效能的 D₂ 受體拮抗劑(Haloperidol 為代表藥物)

然而 Haloperidol 等典型的抗精神病藥物並不如人們所期望的成為最好的抗精神病藥物。在接受傳統的抗精神病藥物治療的患者中，仍有高達 $\frac{3}{4}$ 的病人在各種時間出現活性或負性症狀，而且由精神分裂病所導致的自殺率仍然高達 10%。另外，高選擇性的 D₂ 拮抗劑雖然降低

了與其他神傳導物質相關的副作用發生率，但是由於 D₂ 受體在黑質紋狀體的優勢，卻也提高了錐體外徑副作用 (EPS) 的發生率。

新一代抗精神病藥物被稱為「非典型抗精神病藥物」可有效治療精神分裂病之正性症狀，亦可改善部份患者之負性症候，而無傳統藥物惱人的 EPS 副作用，本研究中的 Risperidone 便是該類型藥物最新的一種。Risperidone 是一種「血清胺-多巴胺拮抗劑」(Serotonin-dopamine antagonist) 簡稱 SDA 藥物，其藥理機轉主要是認為 5-HT 可調節多巴胺系統之功能，因此 5-HT 受體拮抗劑會讓多巴胺神經元產生去抑制 (Disinhibition) 作用，提高多巴胺含量，於基底神經節可緩和 EPS 之副作用，於額葉皮質特別是 Prefrontal dorsolateral cortex 可減少負性症狀，此協調作用可增加療效，減少副作用的發生，SDA 藥物的研究是抗精神病藥物發展的新方向。

Risperidone 是 Benzisoxazol 的衍生物，有同時拮抗 D₂ 及 5-HT₂ 受體之功能，於國外上市後的臨床使用顯示出具有較好的療效，小劑量使用(每日 6 mg 以下)較少有 EPS 症狀，但隨著劑量的增加(每日 10 mg 以上)漸出現 EPS，且合併有頭痛、失眠等副作用；Risperidone 引進國內為時尚短，所以相關研究仍少，本研究收集 45 名，靜和醫院首次引進該藥物治療之門診及住院病患，針對療效、錐體外徑副作用 (EPS) 及其他藥物副作用做藥物

使用評估，期望能了解 Risperidone 於國內初步使用狀況，作為精神分裂症藥物治療之參考。

第二節 藥物使用評估

藥物使用評估(Drug use evaluation;DUE)是指於衛生單位(如醫療院所)內，針對一個或一類藥物，訂定合理的使用原則(Drug usage guideline)，根據使用原則來評估藥品的使用型態，發現可能的用藥問題，如藥物的臨床療效、副作用及病患用藥順從度等，藉此評估結果即可供臨床治療用藥上做重要參考，以達到有效、安全、合理、經濟的用藥原則(Erwin,1991)。

藥物使用評估的沿革，於 1965 年美國即採用回溯性處方資料回顧的方式，監測門診病患不適當藥物使用及藥物濫用的情形(Lipton and Bird,1993)。1970 年 Brodie 首次提出藥物使用評論(Drug utilization review ; DUR)的觀念。1986 年以前，美國醫療機構聯合評鑑委員會(JCAHO)訂定，Drug utilization reviews、Antibiotic utilization reviews 等評鑑項目，當時偏重於某藥物之用量及使用型態之記錄與分析。1986 年之後，美國 JCAHO 將上述兩項明訂為 Drug utilization evaluation(DUE)。自此以後美國醫院藥師學會(ASHP)亦正式將 DUE 列入執業標準中。國內於民國七十八年由衛生署與臨床藥學會引進藥品使用評估的概念，時至今日國內於 DUE 之實行已有相當的經驗(Erwin,1991;翁菟菲,1994)。然而，對於精神病藥物的 DUE 仍有待努力。

DUE 的實施，其目的依環境及問題之優先性有所不同，其目標可歸納為三項：監測及控制藥物之不當使用或濫用、促進醫療照護品質及降低醫療照護的成本(Knapp,1991)。藥物使用評估一般可分為兩種模式，一為回溯性(Retrospective)之藥品使用評估，其實施方式即以有系統的方式，收集、檢閱與分析並藉以闡釋所得結果，整合而為有用的藥物使用資料；另一是前瞻性(Prospective)之藥品使用評估，即以行政制度、醫療體制、教育及照會等特定之介入方式，間接影響醫師用藥時之處方行為。上述兩種評估方式也有學者(Wilson,1994)將前瞻性評估稱為介入性之藥品使用評估(Interventional DUE)，而稱回溯性評估為非介入性藥品使用評估(Noninterventional DUE)。一般而言，前瞻性的藥物使用評估之執行必須建立在回溯性評估的研究基礎之上。

藥物使用評估計劃之實施，最終欲達成之目標乃為瞭解相關藥物的使用情形與可能發生的問題，提供藥物治療品質管理之改善或解決的參考依據，以提升用藥品質或避免醫療浪費。

第三節 研究目的

本研究有鑑於國內精神病的相關藥物之使用評估的相關資料及經驗仍然非常匱乏，而 Risperidone 又為新近引進之抗精神病新藥，故本研究將以 Risperidone 之使用作為主題，探討該藥物於國內初上市的使用情形。本研究是以回溯性審閱病歷的方式，收集並分析 SDA 類抗精神病新藥「Risperidone」之臨床療效、EPS 副作用發生率及可能發生的其他藥物副作用，期望做為 Risperidone 於精神分裂症臨床治療用藥上參考。

第貳章 文獻回顧

第一節 精神分裂症(Schizophrenia)

精神分裂症是造成精神錯亂最常見的原因，在精神病學上的定義精神分裂症是一種嚴重的功能性精神病(Functional psychosis)。

精神分裂症之生物性腦部障礙所產生的主要症狀包括思考(Thought)、知覺(Perception)、情感(Affect)、行為(Behavior)等多方面的廣泛障礙，致使其精神活動常與現實之間脫節，進而影響病人之正常生活，防礙其社會功能，造成患者自身及其家庭、社會的沉重負擔。

精神分裂症這個名詞是源自希臘文 Schizo(分裂的)和 Phrenia(思想)，其意即指病患的思考及情緒之間無法如常人般平衡穩定，而是呈現分離的人格崩潰狀態。

精神分裂症之主要特徵是嚴重的人格上阻礙和思考上的分裂，其主要症狀可被粗略的分類為所謂的正性症狀(Positive symptoms)及負性症狀(Negative symptoms)，依照 DSM-IV(1994)所記載之精神分裂症的正性症狀有妄想(Delusions)、思考欠組織(Conceptual disorganization)、幻覺(Hallucination)、亢奮(Excitement)等，而負性症狀則包括情感遲滯(Blunted affect)、社交退縮(Passive social withdrawal)、抽象思考困難(Difficulty in abstract thinking)等症狀。詳見表 2-1、2-2。

表 2-1.Schizophrenia subtypes

Type 1 (Positive schizophrenia)	Type 2 (Negative schizophrenia)
Delusions, hallucinations, and thought process disorder prominent	Less prominent
Relatively acute onset	Insidious onset
Good premorbid functioning	Poor premorbid functioning
Exacerbations/remissions	Deteriorating course
Normal CT scan	Ventricular enlargement common
Good response to antipsychotics	More refractory to medication
Normal cognitive function	Cognitive impairment

表 2-2. 精神分裂症之正性與負性症狀

Positive symptoms (distortion or excess of normal function)	
Symptom	Function distorted
Hallucinations	Perception
Delusions	Inferential thinking
Positive formal thought disorder	Language
Bizarre behavior	Behavioral organization and control
Inappropriate affect	Affective fluency and expression
Negative symptoms(loss of normal function)	
Symptom	Function lost
Alogia	Fluency of speech
Affective blunting	Fluency of emotional expression
Avolition-asociality	Volition and drive
Anhedonia	Hedonic capacity
Attentional Impairment	Attention

一、精神分裂症之流行病學(Epidemiology)與人口統計學(Demographics)：

綜觀全世界的精神分裂症之盛行率(Prevalence rates)大約為全人口的百分之一左右，其好發年齡大多數是於青春期的後期及成年期的初期。Regier(1993)發現在任何一年(Any given year)十七歲以上的成年人之發病率為1.1%，初次發病佔0.7%，復發則佔0.3%。

Kraepelin(1919)曾描述精神分裂症為一種發生於年輕男性的精神異常，並命名早發性痴呆(Dementia praecox)，然而目前根據人口統計學的研究則已無法苟同該看法，一般而言性別差異並無統計學上意義，雖然女性發病年齡平均較男性晚六年，而且病程亦較男性來得輕微些，但是由於女性在停經期之發病率升高，致使終生發病率(Lifetime incidence)基本上完全相同(Cooper B, 1978)。

另外 Kraepelin 所觀察到的精神分裂症好發於年輕人的現象經由人口統計學資料已獲證實，精神分裂症是一個好發於青春後期或成人期早期的疾病(Weinberger, 1987)。在18歲到24歲之年齡層接近2.5%的男性及3.3%的女性被診斷有精神分裂症，相對的55歲到64歲的老年人則只有0.5%的男性和0.6%的女性發病(Goldstein 1990 and Gupta, 1995)。Kessler(1994)發現為期12個月的精神分裂症之盛行率(Prevalence rates)分別是男性0.5%及女性0.6%，終生盛行率則為男性0.6%和女性0.8%。

從社經地位的層面來探討精神分裂症的盛行率可發現於社經地位低落的族群通常精神分裂症之盛行率有輕微升高趨勢，此現象可借由「社會漂移」(Social drift)假說加以解釋，所謂「社會漂移」乃指精神病患者之社會功能缺損，而使其社經地位下降而逐漸集中於較低之社經地位階層。

二、精神分裂症之病因學(Etiology):

精神分裂症之病因迄今仍是眾說紛紜，顯見其可能為一多因子的疾病，於當今之精神醫學教科書中還將精神分裂症的病因用未知(Unknown)來表示。

古典的精神分裂症之病因學研究啟始於家族群體研究(Family aggregation study)、雙胞胎研究(Twin study)以及養子研究(Adoption study)等早年的研究都將焦點集於遺傳因素與精神分裂症間的關係。

近代由於醫學影像科技之突飛猛進，研究者遂利用先進的腦部影像技術(如 MRI、CT 等)來研究精神分裂症的病人及正常人間在腦部組織上之差異，也因此促使了精神分裂症之病態生理學及中樞神經發展病因學的出現。

自 1965 年意外地發現有效的抗精神病藥物出現以後，許多研究者便開始啟用一些具生理效應的抗精神病藥物來研究精神分裂症，而提出中樞神經傳導物質理論(Central neurotransmitter theories)，其中最主要也是研究最清礎的中樞神經傳導物質便是 Dopamine；對於其他中樞傳導物質諸如 Serotonin、Norepinephrine 及 γ -amino acid 也陸續被研究，其中 Serotonin 在精神分裂症之負性症狀及減輕 Dopamine 拮抗劑所致之 EPS 的角色逐漸被重視。另外也有學者研究病毒及免疫學方面與導致精神分裂症的相關理論。

三、精神分裂症之診斷標準：

A. 特徵的症狀：下列各兩項(或兩項以上)，每一項出現時期至少一個月(若被成功地治療，時期可以稍短)，且其出現時間占有相當高的比例：

- (1) 妄想
- (2) 幻覺
- (3) 解構的語言(如時常表現語言脫軌或語無倫次)
- (4) 整體而言混亂 (Disorganized) 或僵直 (Catatonic) 的行為
- (5) 負性症狀 (Negative symptoms)，意即情感表現平板 (Affective flattening)、失語症 (Alogia)、或動機缺乏症 (Amotivational syndrome)

注意：若妄想內容古怪，或幻覺包含一種人聲不斷評論病人行為或思想，或幻覺為兩種或兩種以上的人聲彼此交談，則準則 A 之症狀僅需一項即可。

B. 社會/職業功能障礙：自從疾病開始發生後，有相當高比例的時間主要功能領域諸如工作、人際關係、或自我照顧等，有一種或一種以上領域的功能明顯低於病發前的水準(或若發病是在兒童期或青少年期，也指不能達到其人際關係、學業、或職業成就的預期水準)。

C. 總時期：連續有病徵的時期至少延續六個月，此六個月時期內必須至少有一個月時期(若被成功地治

療可更短)其症狀符合準則 A(即活躍期症狀)，此六個月並可包含前驅症狀或殘餘症狀的時期。在這些前驅期或殘餘期內，此障礙的病徵可能只表現負性症狀，或兩種或兩種以上符合準則 A 但以較弱化的形式(Attenuated form)表現的症狀(如古怪的信念、不尋常的知覺經驗)。

D. 分裂情感性疾患及情感性疾患的排除條款：

病情符合下列兩項之一，便可排除為分裂情感疾患及伴隨精神病特徵之情感性疾患。這兩項是：(1) 活躍期症狀不曾與重憂鬱發作、躁狂發作、或混合發作同時出現；或(2)若在活躍期症狀出現時曾發生情感性發作，其總發作期間，相對於包含活躍期的總時期而言甚為短暫。

E. 物質使用/一般醫學狀況排除條款：此障礙並非由於某種物質使用(如：藥物濫用、臨床用藥)或一種一般性醫學狀況的直接生理效應所造成。

F. 與廣泛性發展疾患的關係：若有自閉性疾患或其他廣泛發展疾患的病史，需明顯的妄想或幻覺存在至少一個月(若被成功地治療可更短)，才可作精神分裂症的額外診斷。

精神分裂症縱向病程之分類(僅於活躍期症狀最先出現之後經過至少一年才能應用這些病程分類)：

陣發性，伴隨不同發作間的殘餘症狀：病程特徵是有

符合精神分裂病準則 A 症狀的發作，及不同發作之間有明顯的殘餘症狀。若在這些殘餘期有顯著的負性症狀，也一併註明「伴隨顯著的負性症狀」。

陣發性，並未伴隨不同發作間的殘餘症狀：病程特徵是有符合精神分裂病準則 A 症狀的發作，但不同發作之間沒有明顯的殘餘症狀。

連續：若在全部(或幾乎全部)病程中都符合準則 A 的特徵性症狀要求。若也有顯著的負性症狀，則一併註明「伴隨顯著的負性症狀」。

單次發作後處於部份緩解：曾有符合精神分裂病準則 A 的單次發作，現仍存留一些臨床明顯的殘餘症狀。若這些殘餘症狀包含顯著的負性症狀，也一併註明「伴隨顯著的負性症狀」。

單次發作後處於完全緩解：曾符合精神分裂病準則 A 的單次發作，現已無任何臨床明顯的殘餘症狀存留。

其他或未註明之病程模式：若存在其他或未註明之病程模式。

(摘錄自 A.P.A.【DSM-IV】，1994.)

四、精神分裂症之治療：

迄今由於精神分裂症的原因仍是未知，治療重心乃是針對精神分裂症的症狀加以緩解，因此目前對於精神分裂症的治療仍以藥物治療為最主要的治療方式。

1. 藥物治療：精神分裂症最主要的治療方式。
2. 電擊痙攣療法(Electroconvulsive Therapy,ECT)，於藥物治療無效或緊急狀況下使用。
3. 心理治療：包括團體心理治療(Group psychotherapy)、個別心理治療(Individual psychotherapy)、家族治療(Family therapy)。
4. 復健治療(Rehabilitation)：包括行為治療(Behavior therapy)、娛樂治療(Recreational therapy,RT)、作業治療(Occupational therapy,OT)、環境治療(Milieu therapy)。

第二節 精神分裂症的藥物治療

精神疾病自古以來即被認為是一個神秘的疾病，然而精神疾病的分類至十九世紀末葉及二十世紀初期才適合用以作為治療的參考。在二十世紀前半期精神病患曾接受了各種奇特的治療方式及若干藥物，但是均無明顯療效。

自 1952 年意外地發現過去所使用的抗組織胺 (Antihistamine) 藥物中的 Chlorpromazine 在精神分裂病患者身上可有效地治療妄想、幻覺及躁動行為等精神症狀。由此精神疾病遂進入藥物治療的時代。

精神分裂症 (Schizophrenia) 是精神疾病中最嚴重的一種，它的盛行率 (Prevalance) 約為總人口的 1 %，且長期住院精神病患中約有 80 % 肇因於此症 (Davies, 1990)。隨著精神藥理學及生物科技的進步，學者們分析藥物與神經介質傳導間之關係發現抗精神病藥物作用與腦部多巴胺受體 (Dopamine receptors) 的阻斷有關 (Creese et al., 1976)，進而提出精神分裂症的多巴胺假說 (Dopamine hypothesis)。有關精神分症的各種假說中多巴胺假說仍是最受支持的理論，因此現今治療精神分症的藥物均是以此假說作為治療基礎。多巴胺假說認為抗精神病藥物在精神分裂症患者腦部之中腦-腦邊緣系 (Mesolimbic dopaminergic pathway) 多巴胺受體處阻斷多巴胺 (Dopamine) 與其受體 (Receptor) 結合，降低多巴胺系之活性以改善精神分裂症之症狀。然而單純依循此藥理機轉陸續研究發展出的藥物，經

証實雖能緩和或消除精神症狀減少精神病患者的醫院留滯率，卻也引起了精神運動遲緩、偽巴金森症 (Pseudoparkinsonism) 的外錐體徑路障礙症候群 (extrapyramidal symptoms; EPS) 不適的症狀，相對地減低了病患服藥的順從度 (Compliance)，有研究指出 (Van Putten, 1974) 不良的順從性常造成精神疾病復發的主要原因之一。況且精神分裂症的負性症狀 (Negative syndrome) 亦非單純拮抗多巴胺的典型 (Typical) 抗精神病藥物能有效治療的，因此本節將就抗精神病藥物之藥理、分類、副作用等層面作深入探討。

一、精神分裂病之多巴胺假說：

經由動物的行為實驗及受體結合之藥理分析，抗精神病藥物之作用，主要是阻斷多巴胺受體，特別是對 D2 受體的拮抗作用，改變多巴胺神經元之傳導功能，而達到治療之目的。多巴胺神經元主要分布在中腦及間腦，胞體集中在中腦的黑質 (Substantia nigra)、腹蓋區 (Ventral tegmental area) 及下視丘的弓狀核 (Arcuate nucleus) 等三個神經核，依不同之投射路徑分成四個傳導系統(圖 2-1)：

1. 黑質紋狀體多巴胺系統 (Nigrostriatal dopamine system)，由黑質投射至基底核之紋狀體，主要影響錐體外徑路的功能。
2. 中腦邊緣多巴胺系統 (Mesolimbic dopamine system)，由中腦的腹蓋區投射至伏隔核 (Nucleus accumbens)，此路徑主要與情感活動及知覺感受有關，抗精神病藥物對妄想及幻覺的治療與此路徑有較大的關係。
3. 中腦皮質多巴胺系統 (Mesocortical dopamine system)，由腹蓋區投射至邊緣及額前皮質，與人的思考及認知有關，抗精神病藥物作用在此路徑會影響認知功能緩和正性症狀，但卻增加了負性症狀。
4. 結節漏斗多巴胺系統 (Tuberoinfundibular dopamine

system)，源起於下視丘之弓狀核至腦下垂體，主要與神經內分泌有關，最常見的藥理作用是抗精神病藥物使泌乳素(Prolactin)分泌增加，而產生乳漏(Galactorrhea)、月經功能改變及男性女乳症等副作用。

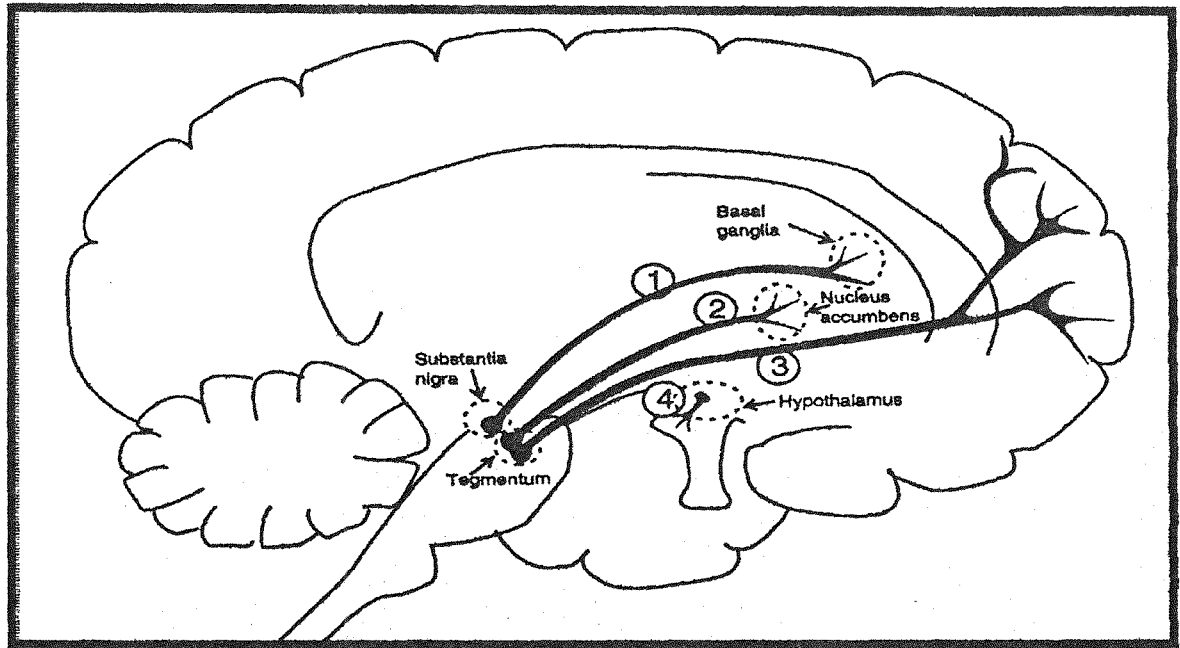


圖 2-1. 腦中四條多巴胺路徑

二、抗精神病藥物之分類(表 2-3)及藥理性質:

典型抗精神病藥物即是單純依據藥物對多巴胺受體具有拮抗作用而產生其抗精神分裂症作用，其作用主要是緩解或消除精神分裂症之正向症狀(Positive syndrome)：諸如妄想(Delusions)、幻覺(Hallucinations)、行為激動(Agitation)等。然而對於負向症狀(Negative syndrome)：諸如情感遲滯(Blunted affect)、社交退縮(Apathetic social withdrawal)、感情冷漠(Affective flattening)等非但無療效，甚至有研究顯示長期服用典型抗精神病藥物可能引發或加重精神分裂症的負向症狀(Crow,1985)。

臨床上典型抗精神病藥物是依藥物對 D₂ 受體的親和力強度之差異，而將其分為高效價 (High potency) 及低效價 (Low potency) 兩大類(表 2-4):

1. 低效價抗精神病藥物諸如 Chlorpromazine 其對 D₂ 受體之親和力較弱，因此治療劑量較大且由於對 α -Adrenergic 和 Muscarinic 受體之拮抗作用較強，對心臟血管系統副作用亦較明顯。
2. 高效價抗精神病藥物諸如 Haloperidol 與 D₂ 受體的結合能力較強，相對地對其他受體親和力較弱，因此臨床上其 EPS 副作用較強，但對心血管系統影響則較小。

傳統的典型抗精神病藥物雖然可以緩解或消除精神分裂症的症狀。然而由於其令人難以忍受的藥物副作用影響病患服藥順從度成為典型抗精神病藥物臨床使用上一大限制。

表 2-3. 抗精神藥物之分類

分 類	藥 品
典型 抗精神病藥物	Phenothiazine (chlorpromazine, fluphenazine, trifluoperazine) Butyrophenones (haloperidol, Droperidol) Others (pimozide, thioridazine)
非典型 抗精神病藥物	Broad spectrum (clozapine, olanzepine) Dopamine/5-hydroxytryptamine blockers (risperidone)

表 2-4. 典型抗精神病藥物及其副作用

藥名	錐體外症候群			
	鎮靜作用	(EPS)	抗膽鹼作用	心血管方面
低效價藥物				
Chlorpromazine	高	中等	中等	高
Thioridazine	高	低	高	高
高效價藥物				
Trifluoperazine	低	高	低	低
Fluphenazine	低	極高	低	低
Thiothixene	低	高	低	低
Haloperidol	極低	極高	極低	極低
Loxapine	中等	高	低	中等
Molindone	極低	高	低	低

因此發展更具療效及副作用更低的新型藥物便受到重視，新一代的非典型(Atypical)抗精神病藥物如 Clozapine、Risperidone 可有效地治療精神分裂症之正向症狀，亦可改善部分患者的負向症狀，在治療劑量之下較不產生惱人的 EPS 副作用使病患服藥順從度及生活品質可大為改善(Chouinard et al., 1993; Meltzer et al., 1993)。

典型(Typical)抗精神病藥物與非典型(Atypical)抗精神病藥物之主要區別便是於動物實驗中典型抗精神病藥物會經由阻斷 D₂ 受體而引發實驗動物產生僵直性(Catalepsy)現象(the animal equivalent of Parkinsonism)，而非典型抗精神病藥物則不會(Kumar, 1976)。

新一代非典型抗精神病藥物的發展是得自多巴胺亞型之研究及藥物和其他受体結合之研究所獲得之成果，因此有必要概略的介紹多巴胺亞型及其他受体，使更明瞭非典型藥物作用機轉。

三、多巴胺受体之亞型研究的進展：

早期所作動物實驗發現大多數的抗精神病藥物之藥力強弱與阻斷紋狀體切片 (Striatal slices) 釋出 Dopamine 的強弱密切關。臨床上的研究亦有人報告抗精神病藥物抑制 Dopamine 受体作用的強弱與臨床治療精神分裂症的效果密切相關。Kebabian and Clane(1979) 首先提出多巴胺受体可再分為 D1 受体及 D2 受体兩種，其中 D2 受体是最早被發現者。能阻斷 D1 受体的藥物似乎無抗精神病症狀作用，而能阻斷 D2 受体的藥物則具有促進催乳激素之釋出及抗精神病作用。

Kebabian and Clane(1979) 便提出多巴胺受体可再區分成更多亞型 (Subtypes)。隨著生物技術和正子發射顯像術 (Positron emission tomography; PET) 之進步，目前已被發現的受体亞型至少可再分為五種亞型 (Kane, 1995)，多巴胺受體除了 D1、D2 外尚有 D3、D4 以及 D5。D1 與 D5 受体亞型之性質較為相近，而 D2、D3、D4 三種受体亞型之性質較類似，彼此間透過 G 蛋白的訊息傳遞系統相互調節。

四、抗精神病藥物與其他受體的親和力：

Cohen and Lipinski (1986)研究指出抗精神病藥物除了作用於多巴胺受体之外，同時對於其他受体諸如腎上腺素(α -adrenergic)、乙醯膽鹼(ACh)、五羥色胺(5-HT)及組織胺(histamine)受体上具有阻斷作用，不同受体被阻斷之後便產生不同的藥物副作用。而關於 5-HT 受体被認為與多巴胺功能的調節有關(Jassen et al.,1988)。更多的藥理研究著重於"Serotonin-Dopamine antagonist(SDA)"理論的發展。SDA 理論(Nyberg et al.,1993)認為 5-HT 可調節多巴胺系統之功能，5-HT 的拮抗劑會在基底神經節(Basal ganglia)和 5-HT₂ 受體結合而對多巴胺神經末梢失去抑制作用(Disinhibition)，而提高多巴胺之釋放可緩和錐体外徑副作用(EPS)。於中腦-額葉皮質(Mesocortex)可改善負性症狀，此種調節作用可增加療效並減少副作用的發生(Trimble and Zarifian,1985)。

由於上述的多巴胺受体亞型之確認及更多的藥物受体藥理之明確，因此使抗精神病藥物循著更具療效及更少副作用理想藥物的目標邁進。

五、抗精神病藥物的副作用

精神分裂症病患常因不堪忍受藥物副作用而拒絕藥物治療，所以服藥順從度不佳常是引起精神分裂症復發(Recurrence)的主因(Dilsaver, 1993)。最常見的副作用(表 2-5)為錐体外徑副作用，乃是黑質紋狀體多巴胺途徑之多巴胺受体(D₂)被抗精神病藥物阻斷所造成：如急性不自主運動、偽巴金森氏症(表 2-6)、靜坐困難(Akathisia)。可藉治療巴金森氏症之抗膽鹼藥物(Anticholinergic agents)(表 2-7)改善這些副作用。如阻斷腦下腺前葉分泌泌乳激素(Prolactin)細胞的 D₂ 受体，不論於男性或女性均會升高其血清中泌乳素之濃度，嚴重時可致男性女乳化(Gynecomastia)、女性的乳溢(Galactorrhea)、月經延遲(Delayed menstration)及無月經(Amenorrhea)。

自律神經系統面的副作用有口乾、鼻塞或流鼻流血、視力模糊、便秘或腹瀉、解尿困難、排汗不正常、姿勢性低血壓、心電圖異常等，其原因是由於抗膽鹼作用或 α -1 腎腺素阻斷作用所造成。皮膚方面的副作用有色素沈著(Pigmentation)、光過敏反應(photo-sensitive reaction)及藥疹(Rash)等。

經年累月的使用抗精神病藥物之後，大約有 10% 到 30% 病人會產生延遲出現的運動障礙，即遲發性的運動困難(Tardive dyskinesia; TD)。TD 為抗精神病藥物所引起 EPS 中最棘手的一種，一般出現在年老的病人或是曾有過腦部疾患的人，其成因被認為是突觸後多巴胺受体因長期為抗

表 2-5. 抗精神病藥物導致的運動異常

運動異常	症狀描述	機轉	治療
肌緊張不足 (Dystonia)	斜頸>舌頭腫大> 牙關緊閉>眼動 危象 (oculogyric crisis)> 後弓反 張。	阻斷胞突觸後多巴 胺受體後又產生快 速的不阻斷 (unblock)，造成多 巴胺系統的調節異 常。	注射抗膽素激素性 藥物，反應很快， 30 分鐘內可達到 最大效果。
靜坐不能 (Akathisia)	坐立不安。主觀 地想要持續地運 動、踏步、不能 靜靜地坐著。病 人抱怨神經過 敏。	阻斷大腦皮質的多 巴胺受體。	可能對抗巴金森氏 症藥物有反應，但 通常需要減少抗精 神病藥物的劑量。
遲緩性運動困難 (Tardive dyskinesia)	嘴唇、舌頭不自 主的重覆運動， 偶而也見四肢及 軀幹。通常較晚 發作且不可回 復。	對多巴胺 D2 受體抑 制產生 up regulation 去神經支配過敏性 (denervation hypersensitivity) ， 另外也使受體構造 改變造成對多巴胺 產生過度的反應。	減少多巴胺的活 性，增加膽鹼激素 活性。並無有效治 療方法。
巴金森氏症樣 運動異常 (Parkinsonism)	見表 2-6	阻斷紋狀體多巴胺 受體所致。	見表 2-7

表 2-6. 偽巴金森氏症(Pseudoparkinsonism)的症狀

症 狀	症 狀 描 述
震顫(Tremor)	休息時更加惡化。 手部有捻轉藥丸(pill-rolling)的運動。
運動不能或運動遲緩 (Akinesia or Bradykinesia)	身體運動緩慢。 面無表情似戴面具(mask-like faces)。
僵硬(Rigidity)	全身僵硬，四肢如同齒輪運動一般 (cogwheeling)。
姿勢異常	佝僂小步行的步態(stooped shuffling gait)。 急促步式(festinating gait)、姿勢不穩定。
自主神經系統症狀	流涎、流汗、皮脂漏(sebrrhea)。

表 2-7. 抗巴金森氏症藥物(可緩和抗精神病藥物副作用)

藥 物	劑 量
<i>抗膽素激性藥物(Anticholinergic agents):</i>	
Benztropine (cogentin)	2mg
Trihexyphenidyl (Artane)	5mg
Biperiden (Akineton)	4mg
Procyclidine (Kemadrin)	5mg
Diphenhydramine (Benadryl)	50mg
<i>多巴胺激性藥物(Dopaminergic agents):</i>	
Amantadine (symmetrel)	100mg
<i>GABA 激性藥物(Gabaminergic agents):</i>	
Lorazepam (Ativan)	2mg
Diazepam (Valium)	10mg

精神病藥物阻斷引起代償性增生(Up-regulation)而形成起超敏(supersensitivity)的一種表現(Stahl,1996)。但此一假說迄今尚有爭議，Tamminga (1993)曾研究指出在接受抗精神病藥物治療的患者中，出現 TD 者之多巴胺受体增生並未沒有比不出現 TD 者顯著，且認為 GABA(γ -aminobutyric acid)系統在接受抗精神病藥物後發生變化，可能與 TD 的形成有關。造成此副作用的危險因子(Risk factors)仍眾說紛紜，但有文獻指出早期的 EPS 出現可能導致 TD 的發生(Marder and Meibach,1994)。

TD 在臨床上與那些曾使用過類多巴胺藥物(如 L-Dopa)治療的巴金森氏症或 Huntington 氏症的病人很難區分，大部分的 TD 只給病人帶來外觀上的不便或是社交上的尷尬，最常見的情形是舌頭輕度的不自主運動然後進行到舌頭不能自主的重複伸出口做咀嚼狀、鼓嘴、眨眼、扮鬼臉等。但嚴重者甚至會波及四肢和軀幹而影響食物的咀嚼及吞嚥、呼吸或走路。所有的典型抗精神病藥物都能產生 TD，各種藥物所引發的頻率視使用程度而定。非典型抗精神病藥物如 Clozapine、Risperidone 則產生遲發性運動困難(TD)的機會極低(Chouinard,1995)。

精神病治療劑惡性症候群(Neuroleptic-malignant syndrome;NMS)在抗精神病藥物治療上是一個罕見但足以致死的副作用，其主要的臨床表現為高燒、肌肉僵硬、顫抖、意識障礙、盜汗、心律不整、高血壓等。在生化檢查可能發現白血球增高、肌球蛋白尿、肝功能及 Creatine

phosphokinase(CPK)不正常等(楊明仁等,1987)。此副作用發生之機轉尚未明瞭，中樞神經多巴胺功能異常可能是原因之一。因其可能致命故需特別留意，最好能在剛發生時便發現即時給予內科支持則大部分可復原。

第三節 Risperidone 簡介

世界精神病學會第十九屆世界精神病學會議於1993年6月在巴西里約熱內盧(Rio de Janeiro)召開，它是世界最盛大的精神病學會議。此次會議的主要論題(Theme)是"21世紀的精神病學"(Psychiatry for the 21st Century)。由本次會議的主題及特別報告可瞭解到本次會議焦點是與精神分裂症(Schizophrenia)的治療高度相關，因該病症仍是精神病治療中一大挑戰。

大體而言約有百分之五十的精神分裂症病患使用傳統的抗精神病藥物無法獲得有效緩解，此外有百分之三十的病患仍然持續呈現出顯著的行為混亂。再者，傳統藥物存在著嚴重的缺點，特別是外錐體徑的副作用(Extrapyramidal side effects ;EPS)

Haloperidol 是目前世界上使用最為廣泛的抗精神病藥劑(neuroleptics)，它是1960年代上市並且廣泛使用迄今。由臨床經驗可知 Haloperidol 可有效對抗精神分裂症的幻覺(Hallucination)及妄想(Delusion)等正向症狀(Positive syndromes)，然而對於精神分裂症的負性症狀(Negative syndromes)如神情呆滯、言行退縮、缺乏社交能力等則不甚有效。此項缺點成為該藥使用上一大限制，因為精神分裂症的負性症狀將一天天地嚴重地損害病患的人際互動造成病人喪失工作能力需特別住院照護，增加患者家庭及國家社會鉅大負擔。

精神分裂症 (Schizophrenia) 是一種慢性疾病 (Chronic disease) 時而減輕 (Remission) 時而加劇 (Exacerbation)，意味患者需要長時間的服用藥物。因此服藥的順從度 (Compliance) 是一大問題。若有藥物能持續有效且又能免除令人難忍的不良作用，如此我們將能夠成功地控制這個疾病。Haloperidol 儘管其能有效控制並緩解精神分裂症的正向症狀，然而其副作用也是出了名的嚴重。事實上所有傳統的抗精神病藥物均會引起外錐體徑症狀其程度端視藥物的種類及劑量而定，病患則將飽受這些副作用困擾及傷害特別是靜坐不能 (Akathisia) 所以 EPS 副作用是降低病患服藥意願的一大因素，進而影響精神分裂症的復發率 (Relapse rate)。

近年來大量有關腦部神經元受體 (Receptors) 的基礎研究被進行著，這些研究不僅對於傳統多巴胺受體更進一步的瞭解外，對於其他受體功能也獲得更加釐清。由這些基礎研究發現傳統的精神分裂症治療焦點只集中於多巴胺受體事實上過於狹隘。例如新一代的非典型 (Atypical) 抗精神病藥物 Clozapine 據許多研究指出其效能除多巴胺阻斷作用機轉外尚有血清胺 (Serotonin) 的 5-HT_{2A} 受體的阻斷作用，而更新型的非典型抗精神病藥物 Risperidone 更是藉由所謂「平衡血清胺-多巴胺受體拮抗理論」 (Balanced Serotonin-Dopamine Antagonism; SDA) 所設計製造的新型藥物。

自從 Clozapine 與 Risperidone 兩藥上市以來，為解決傳統抗精神病藥物所誘發的精神及神經方面的缺陷徵候群露出曙光。病人服用典型的抗精神病藥物時，常引起情感冷漠、興致或快感缺乏、主動性、精力與衝勁均減少。這些問題促使人們在開發新的抗精神病藥物時，更加注重精神藥理學 (Psychopharmacology) 之研究，特別是尋找既與中樞多巴胺 D₂ 受體結合，亦能與血清胺 5-HT₂ 受體結合的非典型 (Atypical) 拮抗劑，Risperidone 則是此類藥物中較新開發的藥物，該藥 1993 年於歐美地區首先上市使用且已獲得不錯的評價，國內則於 1997 年正式引進上市，迄今已獲多家精神專科醫院採用。然而，國內對於 Risperidone 之臨床研究數量甚少，本論文所做的研究亦是其中之一，因此仍有待國內臨床研究人員繼續努力進一步建立更適當的使用 Risperidone 規範以做為精神病患者藥物治療的參考依據。以下本節將就 Risperidone 的藥理機轉、臨床效益及副作用等作詳細探討。

一、Risperidone 之發展：

Risperidone 是於 1997 年引進國內新型的非典型抗精神病藥物，其於國外上市也不過數年。1993 年夏季於英國及歐陸上市，同年十二月正式獲得美國食品暨藥物管理局 (Food and Drug Administration; FDA) 許可上市，為第一個同時拮抗多巴胺及血清胺受體的拮抗劑 (Serotonin-dopamine antagonists; SDA)。目前已於美國、歐洲、加拿大等四十二個國家上市使用 (Goff, 1995)。

Risperidone 是 benzisoxazol 的衍生物 (圖 2-2) 具有同時拮抗 D_2 及 $5-HT_2$ 受體之功能，可有效治療精神分裂病患之正向症狀，亦可改善部份患者的負性症狀，在治療劑量下極少出現外錐體徑副作用發生。

Risperidone 是於 1984 年開始發展的 (Leysen and Gommeran, 1988)，其發展乃得自先前的一連串對於血清胺 (Serotonin) 受體活性於精神病中角色的研究。Wolley 及 Shaw (1954) 便提出假說認為血清胺在精神分裂症中也必扮演著一定角色，然而直到特異性 (Specific) 血清胺受體結合劑被開發出後才能求証此理論的觀點。Janssen (1980) 藥廠開發出一個選擇性 (Selective) $5-HT_2$ 受體拮抗劑 Ritanserin。

Gelder et al. (1986) 所做的一項精神分裂症治療的臨床試驗 (Clinical trial) 中首先使用 Ritanserin，雖然對於精神分裂症的正性症狀的改善並不特別有效，但卻

Risperidone

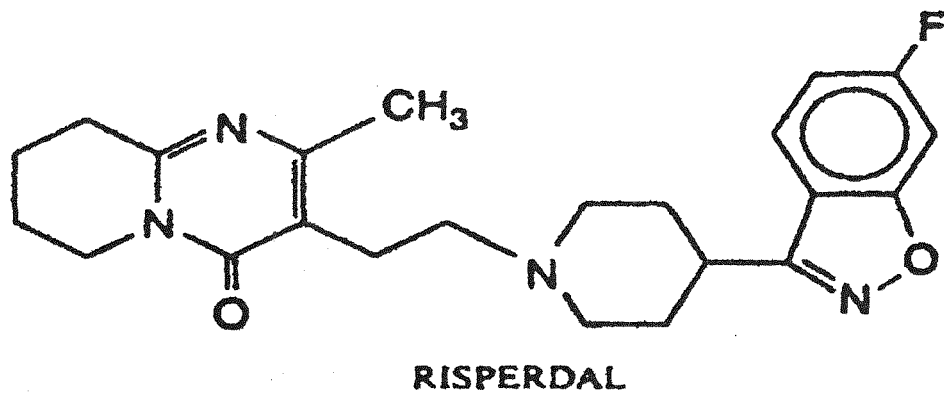


圖 2-2. Risperidone 的化學結構式

被發現對負性症狀的治療較 Haloperidone 更為有效，特別是 Ritanserin 與 Haloperidol 合併使用時。另外 Ritanserin 與 Haloperidol 合併使用確實對於外錐體徑副作用的產生較 Haloperidol 單獨使用時減少許多。其後的研究中發現 Ritanserin 與其他的傳統抗精神病藥物合併使用時亦能確實地降低 EPS 的發生，並且 Miller et al.,(1990)發現 Ritanserin 對於由傳統抗精神病藥物所致靜坐不能也有反應。

由於經過一連串研究的證明新型的抗精神病藥物除需具有多巴胺受體親和力外對血清胺受體亦有高度親和力或許將使其較標準的(只拮抗多巴胺受體)抗精神病藥物更具療效及更少 EPS 副作用的理論逐漸被接受，因此導致更多的動物及人體藥理研究希望找出一個藥物同時具有血清胺-5HT₂ 和多巴胺-D₂ 受體共同拮抗的性質，Risperidone 即在種需求下誕生。

二、Risperidone 的藥理作用：

Risperidone 是屬於 benzisoxazol 類結構的化合物，藉由與 5-HT₂ 受體的高度親和力及對於 D₂ 受體的部份拮抗作用而產生對精神分裂症之正負性症狀的治療效果以及具有較低之 EPS 副作用的發生率。Risperidone 的動物實驗研究顯示其能夠抑制 Mescaline(5-HT₂ 受體活化劑)在大鼠(Rats)所誘發之頭部痙攣(Head twitches)及 Apomorphine(D₂ 受體活化劑)所引起的躁動(Agitation)和重複性行為(Stereotypy)(Leysen et al.,1994)。另外 Risperidone 對於大鼠之運動神經的抑制以及僵直性行為(Catalepsy)的引發均較 Haloperidol 為低(Leysen et al.,1994)。動物研究的結果可以初步推論 Risperidone 在人類之精神分裂症可能具有療效並且 EPS 副作用發生率極低。

Janssen et al.(1994)藉由在體外(in vitro 和 ex vivo)實驗利用各種標本如腦研磨液、表現人類 5-HT_{2A} 受體之 Cos-7 細胞以及用自動放射攝影術(Autoradiography)定量大鼠及天竺鼠腦切片的 5HT_{2A} 受體所作研究的結果可以發現在體外研究中 Risperidone 和它的主要代謝物 9-Hydroxyrisperidone 均對於 5-HT_{2A} 受體有著最高的親和力，而對於其他的 5-HT 受体亞型之親和力至少低了 100 倍。Risperidone 與 5-HT_{2A} 受體的親和力則較 Clozapine 大 20 倍，並且較 Haloperidol 大了 170 倍。Clozapine 主要是結合到組

織胺 H₁ 受體，而 Haloperidol 則是結合到多巴胺 D₂ 受體如(圖 2-3)所示 Risperidone 對於 D₂ 受體之親和力程度上則小於它們對 5-HT_{2A} 受體的親和力，但 Risperidone 對於 D₂ 受體的親和力仍較 Clozapine 大 50 倍，並且與 Haloperidol 相比只小了約兩倍而已。所以這些化合物之 *ex vivo* (佔據受體)和 *in vitro*(結合受體)實驗結果相當一致(Leysen et al.,1994)。Risperidone 有個明顯不同於其他藥物的性質是其對於紋狀體 (Striatum)及中腦邊緣區 (Mesolimbic brain area)的 D₂ 受體顯現 Shallow occupancy curve。另外 Risperidone 對 Apomorphine 於 D₂ 受體強烈的刺激作用所引起大鼠的重複性行為只需低於 50%之 D₂ 受體被佔據便可產生明顯的對抗作用(Leysen et al.,1994)。

藉由上述研究結果可以清楚發現 Risperidone 主要是一個非常強力的 5-HT_{2A} 受體的拮抗劑，且又具有較弱的 D₂ 受體拮抗作用。Risperidone 於體外研究中與 5-HT_{2A} 受體之親和力是較 D₂ 受體大約 20 倍，極少有其他抗精神病藥物像 Risperidone 這樣具有平衡 5-HT_{2A} 及 D₂ 受體之拮抗作用，因此於藥理學上將其之機轉定義為 SDA(Serotonin-Dopamine Antagonism)作用，是近年來抗精神病藥物發展的新方向。Clozapine 不同於 Risperidone 是其主要作用於組織胺 H₁ 受體之上，而對於 5-HT_{2A} 受體的拮抗作用相對而言較弱，且對於 D₂ 受體之拮抗更是非常弱。但對 D₄ 受體之親和力大於 D₂ 受

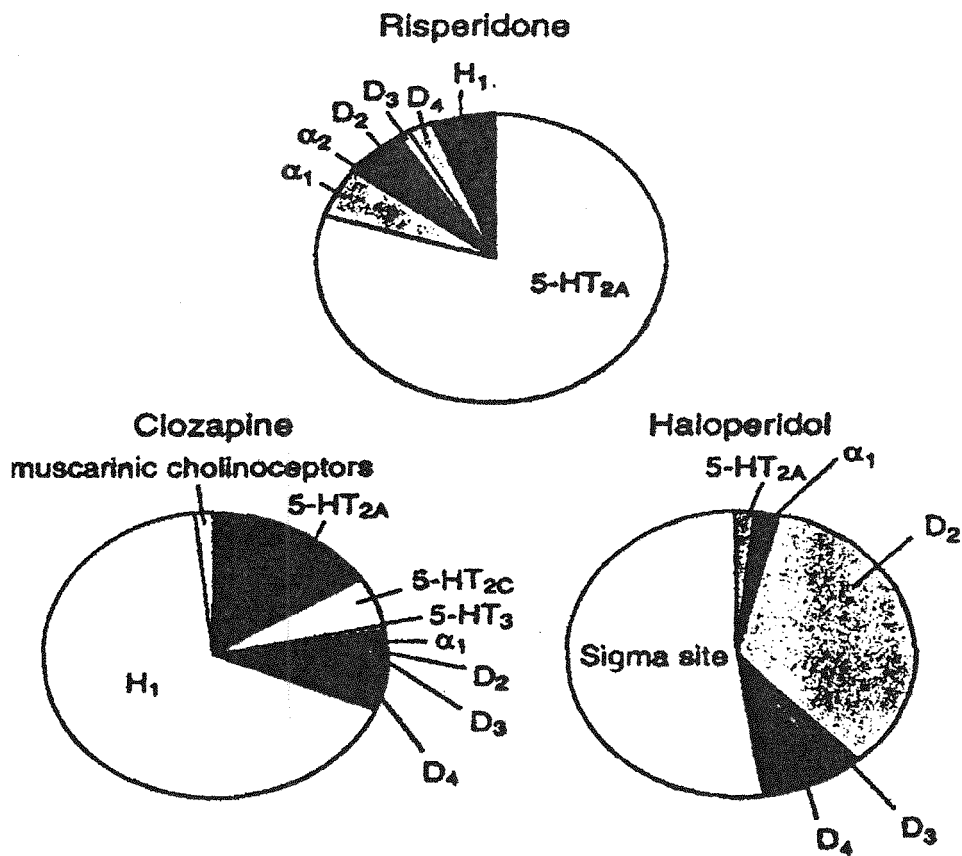


圖 2-3. 抗精神病藥物與受體之親和力。在體外試驗 (in vitro) 測量 Risperidone (RIS), Clozapine (CLO), Haloperidol (HAL) 對各種受體之親和力。結果顯示 RIS 對 5-HT_{2A} 受體有高度結合性，CLO 對 H₁ 受體有高度結合性，HAL 則對 D₂ 和 sigma 受體具有相等之結合性。

體 15 倍，此是否與 Clozapine 之抗精神病作用有關尚待證實。

Risperidone 的另一個與 Haloperidol 和 Clozapine 的有趣不同在於 Risperidone 對 D₂ 受體的佔據(Occupancy)是隨著劑量的增加而遞增的。有研究顯示中樞之 D₂ 受體經由外給的強力活化劑 Apomorphine 的過度刺激時，拮抗劑只需佔有 20%到 40%中樞的 D₂ 受體即可產生有效的抑制作用。因而推論當內生性(Endogenous)多巴胺過度刺激 D₂ 受體而誘發精神分裂症時，只要對於 D₂ 受體作部份的拮抗即已足夠產生抗精神病作用，而藥物過多的 D₂ 受體之佔據則將增加導致 EPS 副作用發生的危險，如此 Risperidone 則因具有較為寬廣的劑量範圍(dose ratio)能在產生治療效果時，不致發生 EPS 等藥物不良反應(圖 2-4)。

Risperidone 治療精神分裂症較其他抗精神病藥物受人矚目的原因主要在於 Risperidone 能夠對於其他抗精神病藥物效果不張的負性症狀具有確實的療效。Risperidone 改善精神分裂症之負性症狀的藥理機轉亦是通過強力的 5-HT_{2A} 受體之拮抗作用及部份的 D₂ 受體之拮抗作用即「平衡的血清胺—多巴胺拮抗作用」(Balanced Serotonin-Dopamine Antagonism)所達成。Svensson et al.(1993)曾以 5-HT_{2A} 受體拮抗劑消除實驗大鼠的 Hypofrontality，Hypofrontality 已被証實是與精神分裂症的負性症狀相關連的動物病態行為。研

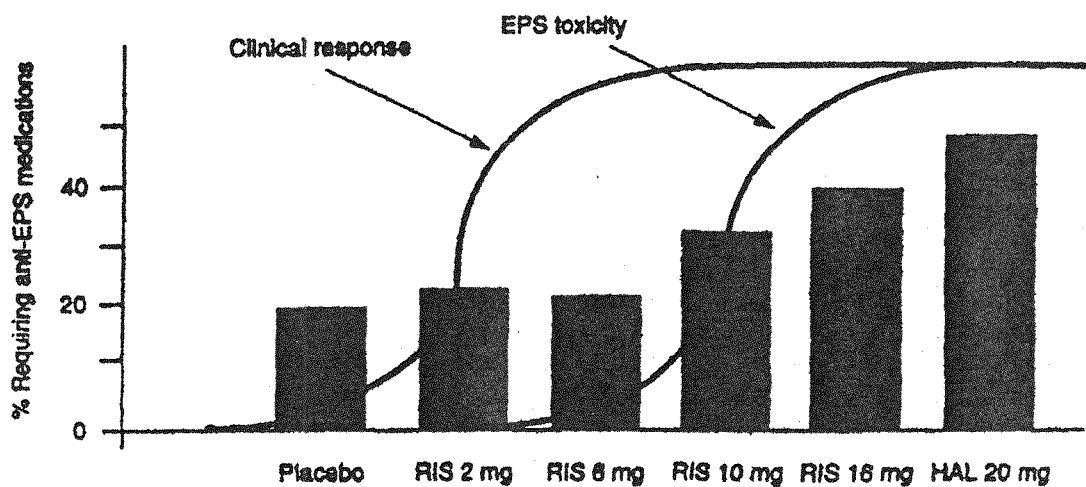


圖 2-4. 非典型抗精神病藥物之治療與毒性關係圖。Risperidone(RIS) 和安慰劑 (Placebo) 及 Haloperidol(HAL)相比較，顯示 RIS 於具有臨床療效之低劑量下較無錐體外徑副作用(EPS)產生。

究並認為顯著的 5-HT_{2A} 受體拮抗作用將會引發中腦 (Midbrain) 的多巴胺神經元產生輕微的活化作用同時於 Nucleus accumbens 及額葉前部皮質 (Prefrontal cortex) 等區域造成多巴胺之釋出適當的增加，因而可以消除精神分裂症的負性症狀。所以，顯著的 5-HT_{2A} 受體抑制作用配合較輕的 D₂ 受體抑制作用，往往使腦部某些區域多巴胺活性復蘇，此種 5-HT_{2A} 受體和 D₂ 受體被佔據的精密平衡使 Risperidone 對精神分裂症的正性和負性症狀均有療效，且很少產生 EPS 副作用。

三、Risperidone 的藥物動力學特色：

Risperidone 經口服後可迅速且完全地吸收，1 至 2 小時後達血中最高濃度 (Peak plasma concentration)。Risperidone 之吸收不會受食物的影響，故可單獨服藥或與食物併服 (Van der Velde, 1987)。每日劑量 0.5 到 25 毫克間其吸收動力學呈線性關係 (Linearity) (Mesotten, 1989)。

Risperidone 經吸收後可迅速分佈 (Distribution)，其分佈體積 (Volume of distribution) 為 1 至 2L/Kg。於血漿中，Risperidone 可與 Albumin 及 α 1-Acid glycoprotein 結合，Risperidone 與 9-Hydroxyrisperidone 之血漿蛋白結合率分別為 88% 及 77% (Mannens, 1990)。多數病患血中之 Risperidone 濃度可於一天之內達到穩定狀態 (Steady state)，而 9-Hydroxyrisperidone 約需 4 至 5 天方可達穩定狀態，於治療劑量範圍內 Risperidone 的血中濃度與服藥劑量成正比 (Huang, 1991)。

Risperidone 的主要代謝途徑為氫氧化作用 (Hydroxylation) 產生主要代謝物為 9-Hydroxyrisperidone，另一代謝途徑為氧化酵素的 N-去烷基化作用 (Oxidase N-dealkylation) (圖 2-5)。Risperidone 之代謝作用由於個體因素導致代謝之速率呈快慢之分，於慢速代謝者的 Risperidone 之半生期 (Half life) 大約 19 小時而快速代謝者則約 3 小時左右。

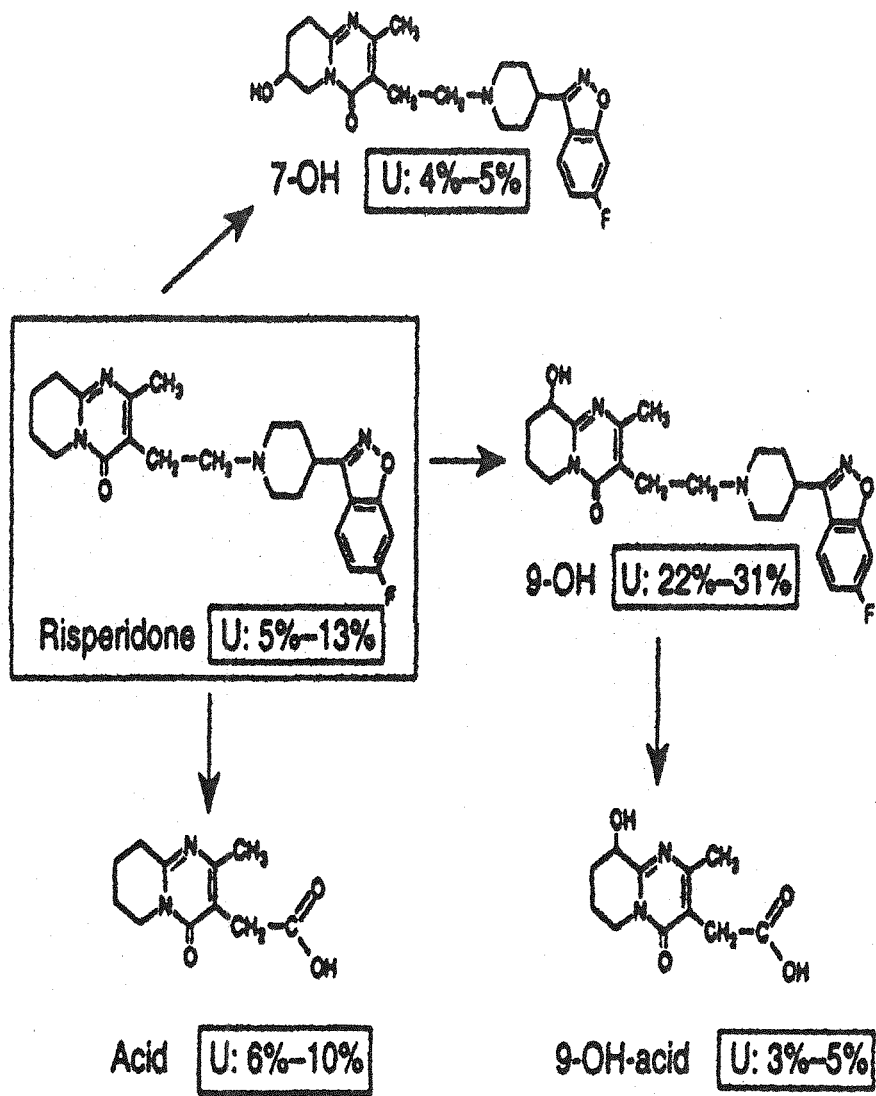


圖 2-5. Risperidone 的體內代謝路徑圖

但是因為 9-Hydroxyrisperidone 之藥理作用與 Risperidone 極為類似，因此整個活性成份 (Risperidone+9-hydroxyrisperidone) 的半生期無論於快速代謝者或於慢速代謝者均接近 20 小時(Huang et al.,1992)。

Risperidone 的生體可用率(Bioavailability)在快速代謝者為 66%，而在慢速代謝者為 82%。服藥一星期後約有 70%之藥物排泄於尿液中，而經由糞便排泄則有 14%，尿液中的 Risperidone 與 9-Hydroxyrisperidone 約佔總劑量的 34 至 35%，其餘為不具活性之代謝物。單一劑量試驗(Sack,1992)顯示於老年人或腎功能不佳的病患服用 Risperidone 後血中濃度較高且排除速率(Eliminate rates)較緩慢，肝功能不佳之病患服用後，血中之 Risperidone 濃度則正常。

四、Risperidone 的臨床效益：

1994 年美國開始使用 Risperidone，迄今全世界已累積相當多的使用經驗，治療人口已超過一百萬人。當初 Risperidone 會引起精神醫學界之重視是因可改善負性症狀，為與正性症狀相比較負性症狀對一般抗精神病藥物的反應不佳，且負性症狀常使精神分裂症患者喪失社交能力及產生職能上的嚴重障礙。

Risperidone 的臨床效益及治療策略也被廣泛研究(表 2-8)。例如於 1991 年 Borrison et al.於美國進行多院所 (Multicentre) 的雙盲研究 (Double-blind study)，在此實驗中有 160 位精神分裂患者於為期六週的實驗期間被隨意的分成服用 Haloperidol(20mg/day)、Risperidone(10mg/day) 及安慰劑 (Placebo) 三組。在簡易精神病評量表 (Brief psychiatric rating scale; BPRS) 中以 Risperidone 治療組的成效最好。而於 EPS 副作用的評量中，Risperidone 引起錐體外徑之副作用的發生率並不高於服用安慰劑的患者。Haloperidone 的 EPS 發生率則明顯較 Risperidone 及安慰劑治療組高出許多。

另一項在美國及加拿大進行的專門研究 (Marder and Meibach 1994) 有 532 名精神分裂症住院病人參與將四種不同劑量的 Risperidone (2、6、10、16mg/day)，Haloperidol (20mg/day) 及安慰劑相比較。研究結果顯示每天服用 Risperidone 6mg 的病人所得到的正性及負

性症狀評量表 (Positive and negative syndrom scale; PANSS) 評估中療效最好，安慰劑及 Haloperidol 均無同樣療效。若單獨評估病人的負性症狀以及因療效不足而退出的人數時，亦得到類似的結果。在另一項規模更大的多國研究中 (Marder, 1991)，1362 位病患被隨機地分派服用 Risperidone (1、4、8 或 16mg/day) 及 Haloperidol (16mg/day)。在為期八週的實驗之後，結果指出服用 Risperidone 劑量 4mg/day、8mg/day 或 16mg/day 的患者在 PANSS 的評量中可產生最佳的療效。

Risperidone 臨床效益研究的另一項重要的焦點課題是與同為非典型抗精神病藥物 Clozapine 的臨床效益作比較。早期的研究有 1990 年由 Heinrich 等所作的一項對 59 位急性精神分裂症患者以 Risperidone 4mg/day、8mg/day 及 Clozapine 400mg/day 進行一個為期八週的 Single double-blind 的研究。所得結果顯示雖然服用 Clozapine 的病人呈現出唾液分泌增多的情形，但它們的療效及副作用並無明顯差異。而於 1993 年 Small 等在另一項以傳統抗精神病藥物療效不張的難治型 (Refractory) 病人為對象所做的研究結果指出 Clozapine 與 Risperidone 對這些病人均產生治療效果，雖然 Clozapine 顯示療效稍微高些，但 Risperidone 則呈現具有較佳的安全性 (Safety margin)。

表 2-8. Summary of major published clinical trials of risperidone

Study description	Daily dose (mg)	Duration (weeks)	No. of patients	Rating scale	Results	
					Overall efficacy	EPS
Open,dose-finding	10-25	4	17	BPRS,SARS, CGI	>placebo	<washout
Open,dose-finding	2-10	4	20	BPRS,GTI, SARS	>placebo	<washout
Double-blind,placebo Control	2-20	8	60	BPRS,NOSIE, CGI,ESRS	RIS=HAL	RIS<HAL
Double-blind,placebo And HAL control	1-10	6	160	BPRS,SANS, CGI,ESRS,AIMS	RIS>placebo RIS ≥ HAL	RIS=placebo RIS<HAL
Double-blind,LEVO And HAL control	4-12	4	62	PANSS,BPRS, PAS,CGI,ESRS	RIS>HAL RIS>LEVO	RIS=LEVO LEVO<HAL
Double-blind,placebo And HAL control	2-16	8	523	PANSS,CGI	RIS>HAL	RIS<HAL
Double-blind,PER Control	5-15	8	107	PANSS,BPRS CGI,ESRS,UKU	RIS>PER	RIS=PER
Double-blind,RIS 1mg1-16 And HAL control	2-20	8	1362	PANSS,BPRS, CGI,ESRS,UKU	RIS ≥ HAL	RIS<OR=HAL
Combined analysis of 3long term trials	2-20	19months	264	BPRS,GTI, ESRS,UKU	>placebo	<washout
Double-blind,HAL Control	2-20	12	44	SADS-C,PANSS, CGI,NOSIE,ESRS	RIS ≥ HAL	RIS=HAL
Double-blind,placebo And HAL control	2-10	6	36	BPRS,SANS, CGI,ESRS,AIMS	RIS ≥ HAL	RIS,HAL
Double-blind,placebo And HAL control	2-16	8	135	PANSS,CGI BPRS,ESRS,UKU	RIS=OR.HAL	RIS<OR=HAL
Double-blind,parallel Group,PER control	5-15	8	107	PANSS,CGI, BPRS,ESRS,UKU	RIS ≥ PER	RIS=PER
Double-blind,CLOZ control	4-8	4	59	BPRS,CGI, SARS	RIS=CLOZ	RIS=CLOZ
Double-blind,placebo And HAL control	2-16	8	388	PANSS,ESRS, CGI,BPRS	RIS=OR>HAL	RIS ≤ HAL

Abbreviation and symbols:AIMS=Abnormal involuntary movement scale;BPRS=Brief psychiatric scale;CGI=Clinical impressions scale;CLOZ=clozapine;ESRS=Extrapyramidal symptom rating scale;GTI=Global therapeutic impression;HAL=Haloperidol;LEVO=Levomepromazine;NOSIE=Nurses observation scale for inpatient evaluation;PANSS=Positive and negative syndrom scale;PAS=Psychotic anxiety scale;PER=Perphenazine,RIS=Risperidone,SAD-C=Schedule for affective disorders and schizophrenia-change version;SANS=Scale for assessment of negative syndroms;SARS=Simpson and angus rating scale;UKU=UKU side effect rating scale

五、Risperidone 的不良反應：

就如同其他所有的藥物一樣，Risperidone 的主要危險亦是在於它可能產生的急性和慢性的毒性。藉由動物實驗的初步研究顯示 Risperidone 之急性中毒反應的發生率很低，而其慢性毒性則與它的藥理作用相關。例如，因影響體內泌乳素(Prolactin)的調節而導致發情期中的大鼠受孕率下降(Janssen,1988)。其次 Risperidone 在大鼠及家兔不具有胚胎毒性(Embryotoxic)、胎兒毒性(Fetotoxic)及致畸形胎的(Teratogenic)毒性(Janssen,1988)。Risperidone 經過相關之致癌能力的研究，諸如大鼠淋巴瘤突變、人類淋巴細胞及中國倉鼠肺細胞染色體異常等研究均無證據指出 Risperidone 是一個致癌物質(Janssen,1991;1993)。

臨床研究方面，大多呈現良好的耐受性。在一項平行組間研究(Parallel group studies)中比較 Risperidone、Haloperidol 及安慰劑，Risperidone 的不良作用的發生率與安慰劑並無明顯差異。值得注意的是 Risperidone 的 EPS 副作用的發生率在治療劑量下極低，因為 EPS 副作用於一般服用傳統抗精神病藥物的急性患者約有 66%的病人會發生此症狀，並有可能導致棘手的遲發性運動不能(Tardive dyskinesia)。

Risperidone 於低劑量下並無鎮靜作用甚至可對睡眠品質產生若干改善，然而其鎮靜作用是隨著劑量而相對地增加，因此當 Risperidone 之劑量超過 16mg/day 時

則相當於病人接受 Haloperidol 20mg/day 所產生的鎮靜作用。根據藥理上的推論，Risperidone 可能產生直立性低血壓症 (Orthostatic hypotension) 此乃 α_1 -Adrenoceptor 阻斷作用所引起，但受劑量的影響極小 (Marder, 1991 ; Peuskens, 1992)。經由動物實驗推測 Risperidone 會以劑量依賴式 (dose-depend) 增加血漿中泌乳素之水平，在人類這可能導致乳漏症 (Galactorrhea)、月經困難、女性無月經及男性的不孕症 (Infertility)。

Risperidone 之不良反應，最常見的報告是失眠 (Insomnia)、激動 (Agitation)、焦慮 (Anxiety) 及頭痛 (Headache)，而體重增加則是長期使用 Risperidone 常見的特徵，1992 年 Peuskens 的研究曾指出平均增加的體重約為 2.3kg。一般較少發生的不良作用有身體倦怠 (Somnolence fatigue)、暈眩 (Dizziness)、注意力不集中、便秘 (Constipation)、噁心 (Nausea)、腹痛 (Abdominal pain)、視力模糊 (Blurred vision)、勃起障礙 (Erectile dysfunction)、射精困難 (Ejaculatory dysfunction)、鼻炎 (Rhinitis) 及發疹 (Rash)，而癲癇發作 (Epileptic seizures) 則極少發生 (ABPI, 1994)。

Risperidone 藉由臨床試驗的結果觀之並無證據顯示其會引發任何特異的生化或血液學上的異常，此點與同為非典型抗精神病藥物 Clozapine 有著明顯的區別，由於 Clozapine 經常發生顆粒性白血球缺乏症 (Agranulo-

cytosis)為 Clozapine 使用上造成極大限制(Jose et al.,1994)。Risperidone 也如同其他抗精神病藥物可能引起 NMS(Neuroleptic malignant syndrome)，NMS 是一個特異質性的(Idiosyncratic)不良反應，其特徵為肌肉僵直(Muscle rigidity)、自主神經失調(Autonomic instability)、意識轉變(Alter consciousness)及 CPK(Creatinine phosphokinase)升高等。

目前為止對於 Risperidone 急性過量(Overdose)中毒之研究及經驗仍相當有限，但是相關報告(Brown et al.,1993)指出其過量中毒之症狀有鎮靜作用、心搏加速、低血壓及 EPS 等，因為並無專一的解毒劑(Antidote)所以病人只需接受症狀支持治療即可。

第參章 材料與方法

第一節 資料來源

財團法人臺中仁愛之家附設靜和醫院(以下簡稱靜和醫院)民國二十五年成立，已有六十二年歷史為一衛生署核定具精神科專科醫師訓練級之地區醫院，位於臺中市西區，每年門診人數平均超過兩萬七千八百餘人次，住院病床總床數 319 床，其中包含急性病床 36 張。求診病患以中部縣市之居民為主。醫院提供的主要為精神病之專科醫療服務，均已電腦化處理，例如：門診掛號、醫師處方(包含門診、急診、住院)、各項檢查之安排與結果等，並代為診治照護社福機關所轉介的強制收容之精神病患。在精神病收容機構嚴重不足的今天，靜和醫院對於中部地區精神病患之照護益形重要。

本研究自靜和醫院藥劑部、病歷室及各病房(住院病人病歷)取得資料，收集一九九七年六月一日至一九九七年十二月三十一日止，所有使用 Risperidone 的精神分裂病患者(包括門診、住院)的完整病歷，作為研究的基礎。

這些病歷經詳細檢閱，並與藥劑部臨床藥師討論後詳細記載於本研究之各項評估表格，記錄病患姓名、年齡、性別、發病年齡、用藥劑量、生理變化(身高與體重)、生化值變化(GOT、GPT、BUN)、心電圖異常記錄、併用藥物記錄、正負性症狀評估、錐體外症狀評估、藥物副作用記錄、臨床療效整體評估等，以進行整理與分析。

第二節 研究方法

一、訂定藥物使用評估標準：(表 3-1)

本研究評估標準之訂定主要參考下列：

- I. John C, Shepski, Michael Z, Wincor, Mary a. Gutierrez, Lawrence S. Gross, Development and Implementation of Drug Use Evaluation(DUE) Criteria for Risperidone in an Outpatient Psychiatric Setting. Psychopharmacology Bulletin, 1996; 32(4): 705-719.
- II. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed.【DSM-IV】. Washington DC, American Psychiatric Press, 1994.
- III. 胡海國、林信男、陳建仁(1986)：活性與副性症狀評量表使用手冊 (positive and Negative Syndrome Scale Manual; PANSS Manual), 國家衛生研究院多層面精神病理研究群體計劃 (MPGRP) PANSS 中文版研訂小組。
- IV. 靜和醫院院長柯毅文醫師、藥劑部主任陳正力藥師、臨床藥師游美秀藥師、指導教授林瑞生教授共同研討後之結論，作為修訂評估標準之依據，並經靜和醫院藥事委員會認可。

表 3-1

Due Criteria for Risperidone

Justification for use	Exception
<p>1.Schizophrenia:</p> <p>a.Risperidone may be used in patients who are resistant to with other neuroleptics.</p> <p>b.Risperidone may be used in patients who cannot tolerate extrapyramidal side effects associated with typical neuroleptics</p> <p>c.Risperidone may be used in patients who develop tardive dyskinesia with other neuroleptics.</p> <p>d.Risperidone may be used in patients who are noncompliant with weekly blood tests required with clozapine therapy.</p> <p>e.Risperidone may be used as initial therapy in patients with predominantly negative symptoms.</p>	<p>none</p>
Critical(Process) Indicators	Exception
<p>2.Medication responsive target symptoms described in treatment plan.</p> <p>3.No history of anaphylaxis or other immediate hypersensitivity to risperidone.</p> <p>4.Patient not pregnant.</p> <p>5.Patient not breastfeeding.</p> <p>6.No history of seizure disorder.</p> <p>7.Concentrations of liver aminotransferases(AST and ALT) measured before treatment, once yearly,as necessary.</p>	<p>3a.Alleged allergy judged to be nonallergic in Etiology or impossible to corroborate.</p> <p>4a.Benefits to patient outweigh possible risk to fetus.</p> <p>6a.Patient under close supervision of a neurologist.</p> <p>6b.Seizure disorder successfully maintained on anticonvulsant medications.</p> <p>7a.Unnecessary if results were normal within the last six months and Patient is clinical well.</p>

表 3-1(續)

Critical (Process) Indicators	Exception
8. Renal function assessed by BUN and serum creatinine Before treatment, once yearly and as necessary.	8a. Unnecessary if results were normal within the last six months and patient is clinically well.
9. ECG performed at baseline, once yearly, and as necessary in patients over 40 years of age, or with evidence of cardiac disease by history or physical exam.	9a. Unnecessary if result were normal within the last six months and patient is clinically well
10. Blood pressure monitored at baseline and at each visit during titration.	
11. No history of cardiovascular disease (such as myocardial infarction, ischemia, heart failure, conduction abnormal.).	11a. Patient is receiving appropriate care for cardiovascular condition, along with appropriate ECG and BP monitoring.
12. Appropriate oral dosage of risperidone: a. Initial dosage 1mg titrated to 3-8mg/d over several weeks. b. Optimal dosage range 3-8mg/d. c. Dose not above 8mg daily unless clearly documented need for higher doses. e. Maximum daily dose: 16mg/d f. Dose should be given b.i.d during titration.	12a. Initial dose should be 0.5mg bid for elderly patients and those With renal or hepatic impairment. 12b. Maintenance dose may need to be reduced in patients with renal or hepatic dysfunction. 12c. Dose may need to be adjusted higher or Lower than 3-8 mg daily if patient is con- currently taking an enzyme inducer or enzyme inhibitor. 12d. Titration may be slower in patients who are noncomp- liant.

表 3-1(續)

Critical (process) Indicators	Exception
<p>13. Risperidone therapy should be continued for 4-6 weeks at a therapeutic dose of at least 6mg daily before medication is considered a therapeutic failure.</p>	<p>12e. Patients who show satisfactory response to doses of less than 3mg daily may be maintained at this dose.</p> <p>13a. Therapy discontinued due to intolerable side effects.</p> <p>13b. Therapy discontinued due to allergic reaction.</p> <p>13c. Patient is noncompliant with therapy.</p> <p>13d. Patient left clinic and did not return.</p>
<p>14. When switching a patient from depot neuroleptics to risperidone, postpone initiation of risperidone at least for duration of the last injection interval.</p>	
<p>15. Two or more antipsychotic agents should not be used concurrently.</p>	<p>15a. One antipsychotic may be tapered while risperidone is being titrated</p>
<p>16. Need for antiparkinson medication should be reevaluated and documented after a patient is switched to risperidone from other antipsychotics is taking a stable dose of risperidone.</p>	
<p>17. In case of acute overdose (signs may include drowsiness, tachycardia, hypotension, and EPSE). Electrolytes and ECG should be monitored and treated accordingly.</p>	
<p>18. Patient monitored for symptoms of EPSE, including tardive dyskinesia and presence</p>	

表 3-1(續)

Critical (Process) Indicator	Exception
<p>or absence of abnormal move-ments is documented at each visit.</p> <p>19. Patient counseled regarding effects and side effects of risperidone at each visit, and this conseling is documented.</p>	
Complications	Critical preventive/ responsive measures
<p>20. Psychiatric effects: insomnia, depression, somnolence, nervousness, anxiety, impaired concentration, agitation.</p> <p>21. Nervous system effects: neuroleptic malignant syndrome, seizure, catatonia, asthenia, EPS, tardive dyskinesia, gait disturbance, tremor, hypertonia, headache, hyper/hypokinesia, dizziness.</p>	<p>20a. Identify other drug or non-drug causes.</p> <p>20b. Provide supportive care and symptomatic therapy; decrease dose of drug; if severe discontinue drug and switch to alternative medication.</p> <p>21a. Identify other drug or non-drug causes.</p> <p>21b. Provide supportive care and symptomatic therapy, decrease dose of drug: if severe, discontinue drug and alternative medication.</p> <p>21c. In the case of neuroleptic malignant syndrome, discontinue drug and institute appropriate therapy.</p> <p>21d. In the case of EPSE, appropriate treatment should be instituted.</p> <p>21e. In the case of tardive dyskinesia, weigh risk vs benefit of continuing antipsychotic therapy.</p>

表 3-1(續)

Complications	Critical preventive/ responsive measures
22. Gastrintestinal effects: increased or decreased appetite, anorexia, increased salivation, nausea, abdominal pain, dry-mouth, constipation, vomiting, weight gain.	<p>22a. Identify other drug or non-drug causes.</p> <p>22b. For anorexia, decreased or increased appetite, nausea, abdominal pain, vomiting: provide supportive care and symptomatic therapy; administer with food; decrease dose and titrate more slowly; if severe reaction, discontinue risperidone and switch to alternate medication.</p> <p>22c. For dry mouth: encourage fluids, sugarless gum or candy decrease dose if necessary; if severe, switch to alternative medication.</p> <p>22d. For weight gain encourage proper diet and exercise; if severe, switch to alternative medication.</p> <p>22e. For constipation provide symptomatic therapy with diet or stool softeners; reduce daily dosage; if severe, discontinue medication and switch to alternative medication.</p>
23. Respiratory effects: rhinitis, cough, dyspnea.	23a. Identify other drug or non-drug causes.

表 3-1(續)

Complications	Critical preventive/ responsive measures
24. Dermatologic effects: rash, dry skin, seborrhea.	23b. Provide supportive care and symptomatic relief; if severe, discontinue risperidone and switch to alternative agent. 24a. Identify other drug or non-drug causes. 24b. Provide supportive care and symptomatic relief; if severe, discontinue risperidone and switch to alternative agent.
25. Visual effects: visual abnormalities, accommodation disturbances, blurred vision.	25a. Identify other drug or non-drug causes. 25b. Provide supportive care and symptomatic relief; if severe, discontinue risperidone and switch to alternative agent.
26. Cardiovascular effects: orthostatic hypotension, tachycardia, palpitations, ECG abnormalities.	26a. Identify other drug or non-drug causes. 26b. Provide supportive care and symptomatic relief if severe discontinue risperidone and switch to alternative agent. 26c. In the case of orthostatic hypotension, reduce dose and titrate more slowly.
27. Effects on genitourinary system: priapism, erectile and ejaculatory disturbances, micturition disturbance, vaginitis	27a. Identify other drug or non-drug causes. 27b. Provide supportive care and symptomatic treatment; reduce dose if severe, discontinue risperidone and switch

表 3-1(續)

Complications	Critical preventive/ responsive measures
<p>28. Increase in prolactin levels which results in breast tenderness and galactorrhea, disruption of normal ovulatory cycles, or amenorrhea.</p> <p>29. Dysarthria</p>	<p>to alternative agent.</p> <p>27c. In the case of priapism discontinue drug immediately.</p> <p>28a. Identify other drug or non-drug causes.</p> <p>28b. Provide supportive care and symptomatic treatment; reduce dose; if severe, discontinue risperidone and switch to alternative agent.</p> <p>29a. Identify other drug or non-drug causes.</p> <p>29b. Provide supportive care and symptomatic treatment; reduce dose if severe, discontinue risperidone and switch to alternative agent.</p>
Outcome measures	Exceptions
<p>30. Resolution of or decrease in target symptoms as described in treatment plan and progress notes after adequate risperidone trial (appropriate dosage and duration).</p>	<p>30a. Patient left clinic against medical advice.</p> <p>30b. Patient left clinic before full therapeutic effect and did not return for follow-up appointment.</p> <p>30c. Patient died (drug etiology ruled out).</p> <p>30d. Risperidone discontinued because of adverse effects.</p> <p>30e. Patient is noncompliant with drug therapy.</p>

第三節 統計分析方法

本研究採用描述性統計的方式，對病患之基本資料、生理生化記錄、用藥劑量、療效、藥物副作用及併用藥物等參數以百分比作描述，個案年齡與藥物使用期間以平均值描述。

本研究係使用 SPSS for Windows release 7.0 版套裝軟體進行相關的統計分析。

二，檢閱病歷：

本研究所進行之回溯性使用評估先由靜和醫院電腦處方資料庫中，挑選 1997 年 6 月至 1997 年 12 月間於所有曾服用 Risperidone 的病患(包括門診與住院)，共計 46 例個案。在病例檢閱前，依據藥品使用評估標準的內容設計 Risperidone 藥物使用評估記錄表(表 3-2)。

病歷檢閱是依藥物使用記錄表所需的資訊為主，追蹤記錄病患第一次 Risperidone 處方後持續使用 12 週(約 3 個月)內，其間藥物使用的相關記錄；若處方未滿 12 週即停止者則視為停藥，追蹤至停藥後為止，並探討停藥原因；若停藥後再次處方 Risperidone，則繼續追蹤至滿 12 週為止。

記錄內容如下：

- 1.病患基本資料：姓名、性別、出生年月日、發病年齡、診斷、前藥名及效果、Risperidone 使用劑量。
- 2.生理、生化資料：血壓、體重、GOT、GPT、BUN、心電圖異常。
- 3.療效記錄：正性症狀、負性症狀、整體臨床療效。
- 4.用藥記錄：併用藥物記錄、錐體徑外副作用、其他藥物副作用。
- 5.特殊案例記錄：指於 Risperidone 使用期間，病歷中所記載的特殊反應事件。

表 3-2

靜和醫院抗精神病藥物 Risperidone 評估記錄表

A. 基本資料:

Name: _____ Chart No.: _____

Sex: M F Study No.: _____ 住院 門診

Birthday: _____ Education: _____

Occupation: _____

Married Status: Yes No Other _____

Family Hx of Psychiatric Disorder: Yes No

Age of Onset: _____

Dx.: _____

Diagnostic subtype: First Episode
Acute Exec.
Chronic

Previous Antipsychotics: _____

Previous Treatment Response: Good Moderate
Poor Unknown
Never treated

Risperidone 使用劑量

起始劑量: _____ mg 維持劑量: _____ mg

調整劑量: _____ mg

表 3-2(續)

B.生理變化記錄:

血壓 BP(mmHg)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

體重 BW(Kg)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

C.生化值變化記錄:

GOT

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

GPT

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

BUN

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

D.心電圖異常記錄:

EKG

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

表 3-2(續)

E. 併用藥物記錄：

藥 物	劑量	Start date			Stop date		
	使用理由	年	月	日	年	月	日

表 3-2(續)

F. 藥物副作用記錄：

精神神經系統(7題)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Fatigue												
Anxiety												
Sedation												
Blurred vision												
Headache												
Dizziness												
Insomnia												
自主神經系統(3題)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Agitation												
Postural hypotension												
Palpitation												
腸胃系統(2題)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Abdominal pain												
Constipation												
泌尿生殖系統(3題)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Bodyweight change > 5%												
Menstrual cycle disturbance												
Sexual dysfunction												
皮膚系統(1題)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Skin rash												
其他	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

表 3-2(續)

G. 錐體外症狀記錄表：

症 狀	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. 動作遲疑、無力或在執行日常動作時有困難												
2. 走路或平衡有困難												
3. 吞嚥或說話有困難												
4. 姿勢僵硬												
5. 四肢、背部或頸部痛												
6. 坐立不安、緊張、坐不住												
7. 顫抖、手抖												
8. 持續有不正常姿勢、眼睛上吊(Oculogyric crisis)												
9. 口水增多												
10. 四肢與軀幹之不正常自主運動												
11. 舌頭、下顎、嘴唇或臉部不自主運動												
12. 站起時會頭暈(尤其在早晨)												

H. 錐體外症狀嚴重度之總體臨床評量(0-3分)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

(0:無 1:輕度 2:中度 3:重度)

J. 正性與負性症狀記錄表： 表 3-2(續)

正性症狀(positive syndrome)													
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
P1. 妄想 (Delusions)													
P2. 思考欠組織 (Conceptual disorganization)													
P3. 幻覺行為 (Hallucinatory behavior)													
P4. 亢奮 (Excitement)													
P5. 誇大言行 (Grandiosity)													
P6. 多疑/被害 (Suspiciousness/persecution)													
P7. 敵意 (Hostility)													

負性症狀(negative syndrome)													
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
N1. 情感遲滯 (Blunted affect)													
N2. 情緒不投注. (Emotional withdrawal)													
N3. 會談關係不佳 (Poor rapport)													
N4. 冷漠/社交退縮 (Passive/apathetic social withdrawal)													
N5. 抽象思考困難 (Difficulty in abstract thinking)													
N6. 言談缺乏自發與流暢 (Lack of spontaneity/flow of conversation)													
N7. 刻板思考 (Stereotyped thinking)													

表 3-2(續)

K. 臨床療效整體評估：

評等 療程	不佳 (症狀無改善)	中等 (症狀部份改善)	佳 (症狀顯著改善)	極佳 (症狀完全解除)
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

備註：

第肆章 結果

第一節 基本資料分析

由本研究所建立之 Risperidone 藥品使用資料庫得知，自一九九七年六月一日至該年的十二月三十一日，靜和醫院新型抗精神病藥物 Risperidone 的使用人數共 46 人，結果完成十二週評估者有 26 人(56.52%)，未完成者則有 20 人(43.48%)。於完成評估的病患之中包括門診病人 15 人(57.69%)及住院病人 11 人(42.31%)，在性別的分佈上為門診病人男性 10 人(66.67%)、女性 5 人(33.33%)，住院病人則為男性 7 人(63.64%)、女性 4 人(36.36%)。(詳見表 4-1)

對完成本研究病患的年齡分析、發病年齡分析及病程年數分析，其結果為本研究的病患之現年齡門診病人平均為 37.27 歲、門診病患則為平均 44.82 歲，可發現住院病人明顯地較門診病人年長(詳見表 4-2)；在發病年齡分析可發現門診病人之平均發病年齡為 21.27 歲、住院病人則為 21.36 歲，顯示兩者並無明顯差異(詳見表 4-3)；對於病患的病程年數在門診病人平均為 14.67 年、住院病人平均為 23.45 年，由此可知住院病患的病程年數明顯多於門診病患(詳見表 4-4)。

前述之未完成評估病患計有 20 人，其被排除是由於服用 Risperidone 不滿 12 週，因此於回溯資料整理及評估表記錄時即以排除，但是仍於病歷審閱時探討其停藥的原因，結果有 10 人未繼續就診、有 5 人原因不明、有 3 人則為醫

師因療效未如預期而主動建議停藥、其餘 2 人是因對 Risperidone 產生不良反應而請醫師停止處方該藥(詳見圖 4-1)。

表 4-1 研究對象基本資料

總人數	46人		
	未完成	20(43.48%)	
	完成	26(56.52%)	
	門診	15(57.69%)	
	住院	11(42.31%)	
	性別	門診(15)	住院(11)
	男性	10(66.67%)	7(63.64%)
	女性	5(33.33%)	4(36.36%)
病患具有精神疾病家族史(%):			
		門診(15)	住院(11)
		1(6.67%)	3(27.27%)
精神分裂症(%):)			
		門診(15)	住院(11)
	Paranoid(%)	12(80%)	8(72.73%)
	Non-paranoid(%)	3(20%)	3(27.27%)

表 4-2 病患年齡分析

年齡層	門診(15)	住院(11)
21~30	7(46.67%)	3(27.27%)
31~40	2(13.33%)	1(9.09%)
41~50	3(20%)	3(27.27%)
51~60	1(6.67%)	4(36.36%)
61~70	2(13.33%)	0
平均年齡±SD:	門診37.27±14.94	住院44.82±10.20

表 4-3. 發病年齡分析

年齡層	門診(15)	住院(11)
10~20	9(60%)	4(36.36%)
21~30	4(26.67%)	7(63.64%)
31~40	2(13.33%)	0

平均發病年齡±SD: 門診21.27±5.98
住院21.36±3.61

表 4-4. 病程年數分析

病程年數	門診(15)	住院(11)
1~10	8(53.33%)	1(9.09%)
11~20	3(20%)	4(36.36%)
21~30	1(6.67%)	2(18.18%)
31~40	3(20%)	4(36.36%)

平均病程年數±SD: 門診14.67±11.00
 住院23.45±10.32

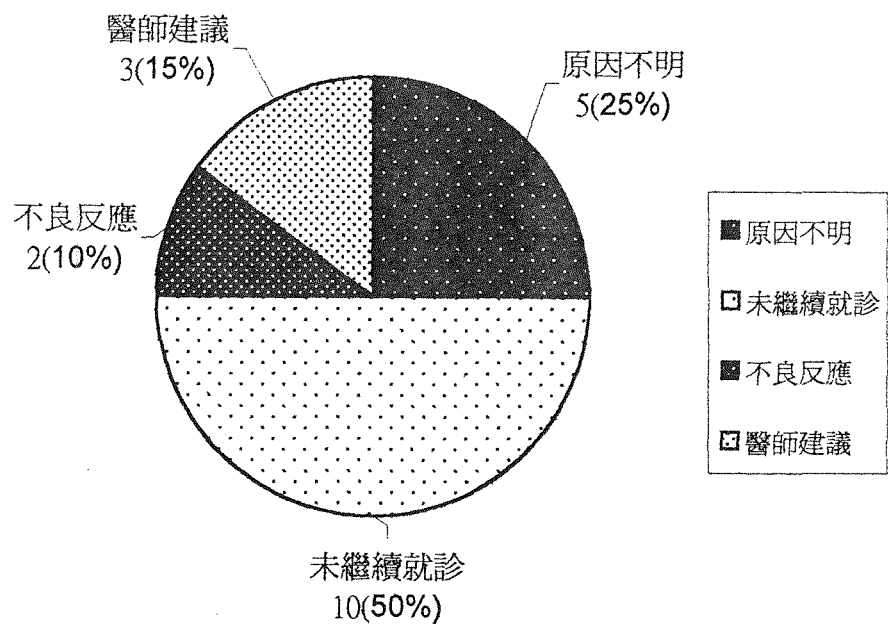


圖4-1. 未完成評估病患Risperidone之停藥原因

第二節 相關藥物的使用分析

本研究為一回溯性藥物使用評估，對象是針對精神分裂病患者服用 Risperidone 之藥物使用分析、臨床療效、藥物副作用等作詳細探討，本節所呈現之相關藥物包括本研究之病患的原使用之抗精神病藥物及本研究之主角 Risperidone 的劑量分析，另外是研究期間併用藥物(輔助性藥物)分析。

1.病患原先使用的抗精神病藥物：由表 4-5 所顯示的，病患原先所使用的抗精神病藥物共有 10 種：分別是高效價的 Haloperidol、Clopenthixol、Clotiapine、Trifluoperazine、Flupenthixol decanoate 及 Moperone 等 6 種，及低效價的 Chlopromazine、Sulpiride、Thiaridazine HCL 及 Clozapine 等 4 種；其門診病患沒有使用 Chlopromazine 及 Thioridazine HCL，住院病患沒有使用 Clotiapine、Trifluoperazine 及 Meperone 等三種藥品；門診病患原用抗精神病藥物是以 Haloperidol(26.67%)及 Sulpiride(26.67%)為主，在住院則是以 Haloperidol(27.27%)為主。

2.臨床 Risperidone 劑量使用評估：由表 4-6 所顯示的，每日服用劑量為 2mg 者，門診病患有 3 人(20%)；每日服用劑量為 4mg 者，門診病患有 10 人(66.67%)、

表 4-5. 病患原先使用的抗精神病藥物

學 名	商 品 名	門 診 (15)	住 院 (11)
High potency			
Haloperidol	Haldol	4(26.67%)	3(27.27%)
Clopenthixol	Clopixol	1(6.67%)	1(9.09%)
Clotiapine	Etumine	1(6.67%)	—
Trifluoperazine	Domilium	1(6.67%)	—
Flupenthixol decanoate	Fluanxol depot	1(6.67%)	2(18.18%)
Moperone	Luvatrene	2(13.13%)	—
Low potency			
Chlorpromazine	Wintermin	—	1(9.09%)
Sulpiride	Dogmatyl	4(26.67%)	2(18.18%)
Thioridazine HCL	Melleril	—	1(9.09%)
Clozapine	Clozaril	1(6.67%)	2(18.18%)

表 4-6. 臨床 Risperidone 劑量使用評估

每日劑量(mg)	門診(15)	住院(11)
2mg	3(20%)	—
4mg	10(66.67%)	4(36.36%)
6mg	2(13.33%)	3(27.27%)
8mg	—	1(9.09%)
10mg	—	3(27.27%)

住院病患有 4 人(36.36%)；每日服用劑量為 6mg 者，門診病患有 2 人(13.33%)、住院病患有 3 人(27.27%)；每日服用劑量為 8mg 者，住院病患有 1 人(9.09%)；每日服用劑量為 10mg 者，住院病患有 3 人(27.27%)。

3.併用藥物(輔助性藥物)評估：所謂併用藥物(輔助性藥物)，乃指於本研究評估期間 Risperidone 以外之藥物的使用，這些藥物的使用主要目的為防止或緩解抗精神病藥物所產生之不適的副作用以利治療的進行，因此併用藥物(輔助性藥物)的評估，可間接地瞭解主治用藥的副作用發生狀況。由 4-7 所顯示的，本研究於評估期間所使用的輔助性藥物共計有五大類，包括抗膽鹼藥物、抗焦慮藥物、 β -阻斷劑、助眠劑及胃腸藥(含緩瀉劑)等；併用藥物較顯著的項目為抗膽鹼藥物門診病患有 6 人(40%)、住院病患有 7 人(63.64%)，抗焦慮藥物門診病患有 6 人(40%)、住院病患有 4 人(36.36%)，助眠劑門診病患有 7 人(46.47%)、住院病患有 6 人(54.55%)，值得注意的是在門診病患有高達 8 人(53.33%)完全不需使用輔助性藥物(詳見表 4-7)。

表 4-7. 併用藥物(輔助性藥物)評估

藥 品	門診(15) n(%)	住院(11) n(%)
抗膽鹼藥物	6(40%)	7(63.64%)
抗焦慮藥物	6(40%)	4(36.36%)
β -阻斷劑	1(6.67%)	2(18.18%)
助眠劑	7(46.67%)	6(54.55%)
胃腸藥含緩瀉劑	2(13.33%)	3(27.27%)
無併用藥物者	8(53.33%)	3(27.27%)

第三節 臨床療效評估

本研究之臨床療效評估，根據精神分裂病的症狀學特性區分為「正性症狀」簡記作「P」症候群及「負性症狀」簡記為「N」症候群；臨床療效是以正負性症狀的改善率來呈現，正負性症狀的改善率係由正負性症狀的發生率與評估前的 Baseline 發生率比較而得。

由表 4-8 所顯示，正性症狀的 Baseline 發生率門診病患為 80%、住院病患為 81.82%，負性症狀的 Baseline 發生率門診病患為 53.33%、住院病患為 90.91%；經十二週之 Risperidone 治療後，正性症狀的發生率於門診病患為 26.67%、住院病患為 45.45%，負性症狀之發生率於門診病患為 20%、住院病患則為 63.63%。

由上述的 Risperidone 治療前後精神分裂病正負性症狀發生率的比較，可得到其總改善率(第十二週)分別是正性症狀於門診病患為 53.33%、住院病患為 36.37%，負性症狀於門診病患為 33.33%、住院病患為 27.28%；匯集正負性症狀各週之改善率，繪製治療曲線圖可進一步瞭解 Risperidone 療程變化(詳見圖 4-2;4-3)。

表 4-8. 臨床療效評估

處理	正負症狀	門診	住院
給藥前 (Baseline)	P	80.00%	81.82%
	N	53.33%	90.91%
給藥後 (評估)	P	26.67%	45.45%
	N	20.00%	63.63%
改善率 (%)	P	53.33%	36.37%
	N	33.33%	27.28%

註：在給藥 12 週後精神分裂症病患之正性症狀(P)和負性症狀(N)之改善率。

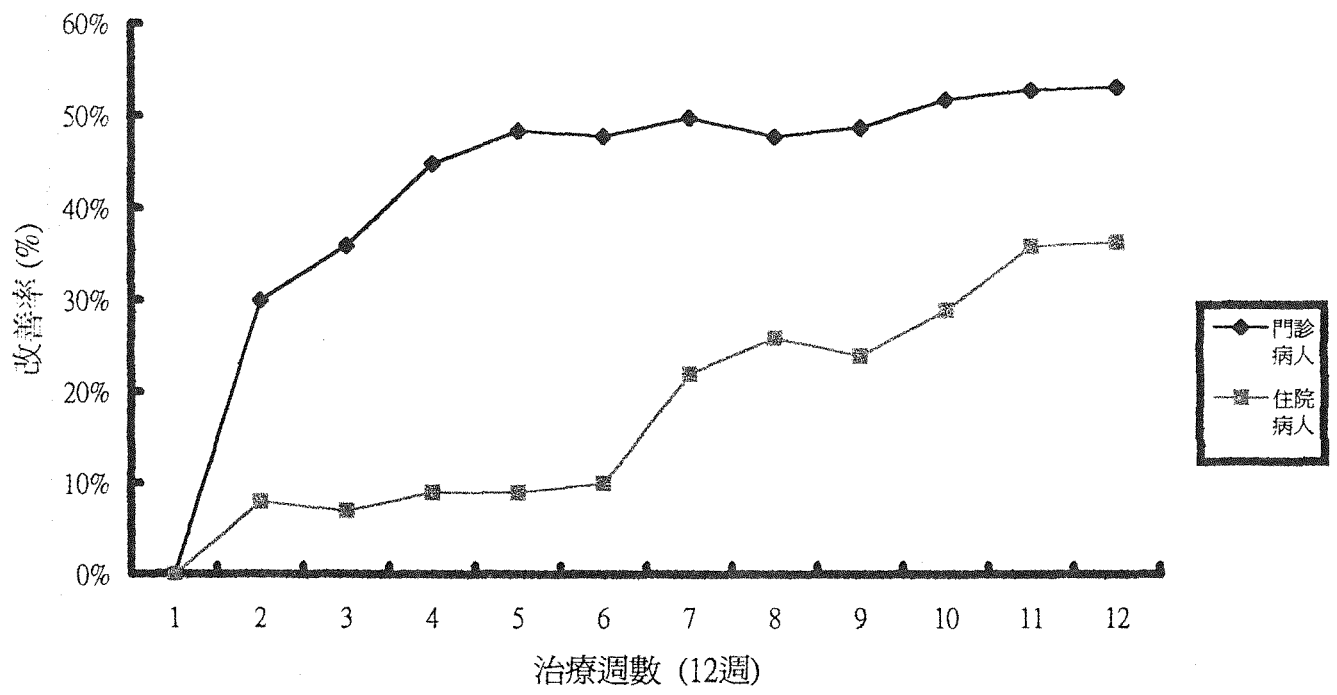


圖4-2. 正性症狀之臨床療效評估

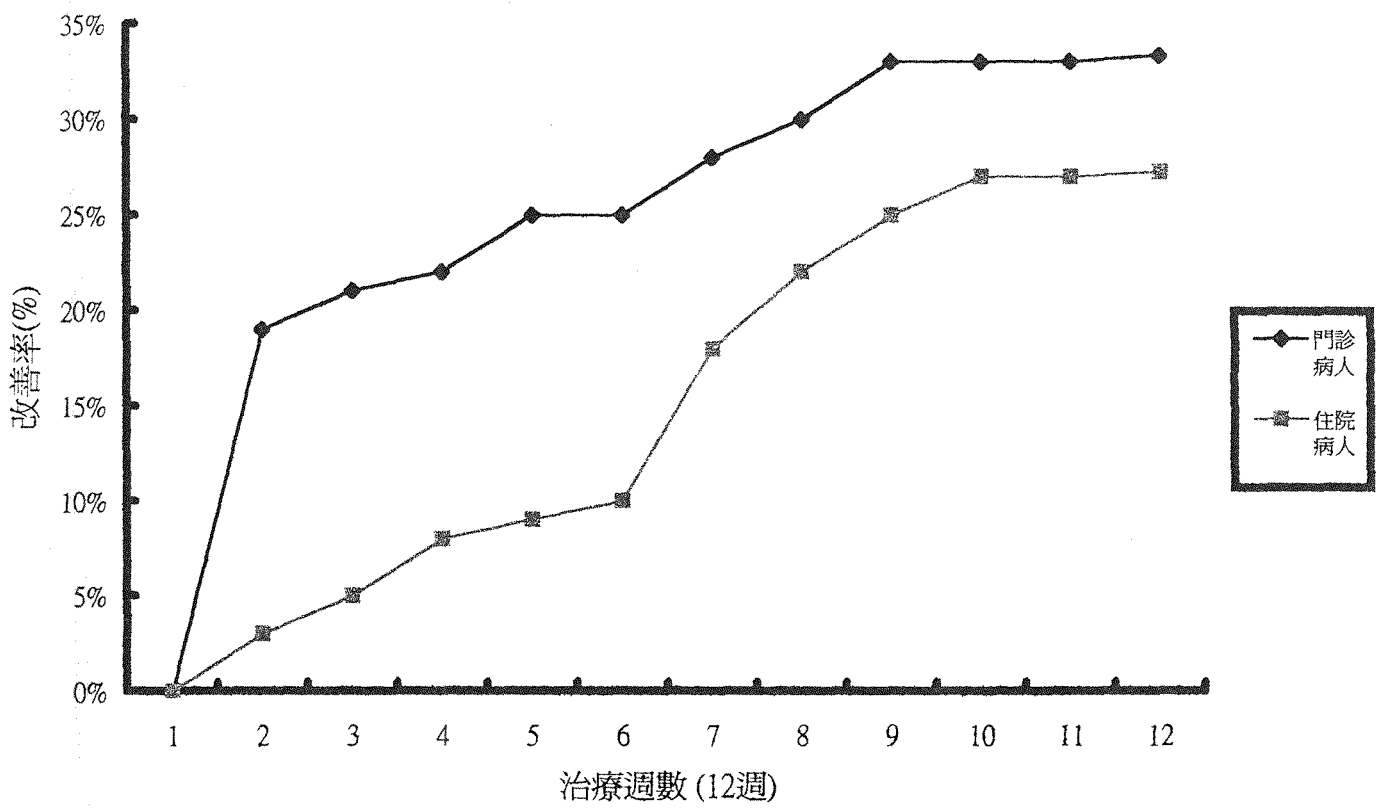


圖4-3. 負性症狀之臨床療效評估

第四節 藥物副作用評估

本研究對於 Risperidone 所進行的藥物副作用評估，區分兩個主題一為錐體外徑副作用 (EPS)，另一為錐體外徑副作用以外的藥物副作用 (簡稱其他副作用)；錐體外徑副作用的評估於本研究中共計十二種症狀加以評估，其他副作用評估則分為五類十六題 (詳見表 3-2)，兩項副作用評估的結果均以副作用發生的頻率呈現。

1.錐體外徑副作用評估:由圖 4-4 所顯示，門診病患的錐體外徑副作用發生率為 18.18%、住院病患的錐體外徑副作用發生率則為 26.67%；表 4-9 所顯示的結果為門診與住院病人於錐體外徑副作用評估中錐體外徑副作用各項症狀的發生頻率，門診病患與住院病患於錐體外徑副作用的諸項症狀發生頻率均低，兩組間並無明顯差異 (詳見圖 4-4;表 4-9)。

2.其他藥物副作用評估:由表 4-10 所顯示，其他藥物副作用的發生於門診病患有 7 人(46.7%)，另外尚有 8 名 (53.33%) 未出現任何藥物副作用；住院病患有 7 人 (63.64%) 發生其他藥物副作用，未發生的則有 4 名 (36.36%)。表 4-11 所顯示的，則為錐體外徑副作用以外的其他藥物副作用，共計有十六題症狀的發生頻率。這些症狀中較為顯著的副作用依次為失眠、疲倦、焦慮、

體重增加(>5%)、便秘、頭痛、鎮靜；門診與住院病患
並無明顯差異(詳見表 4-11；4-12)。

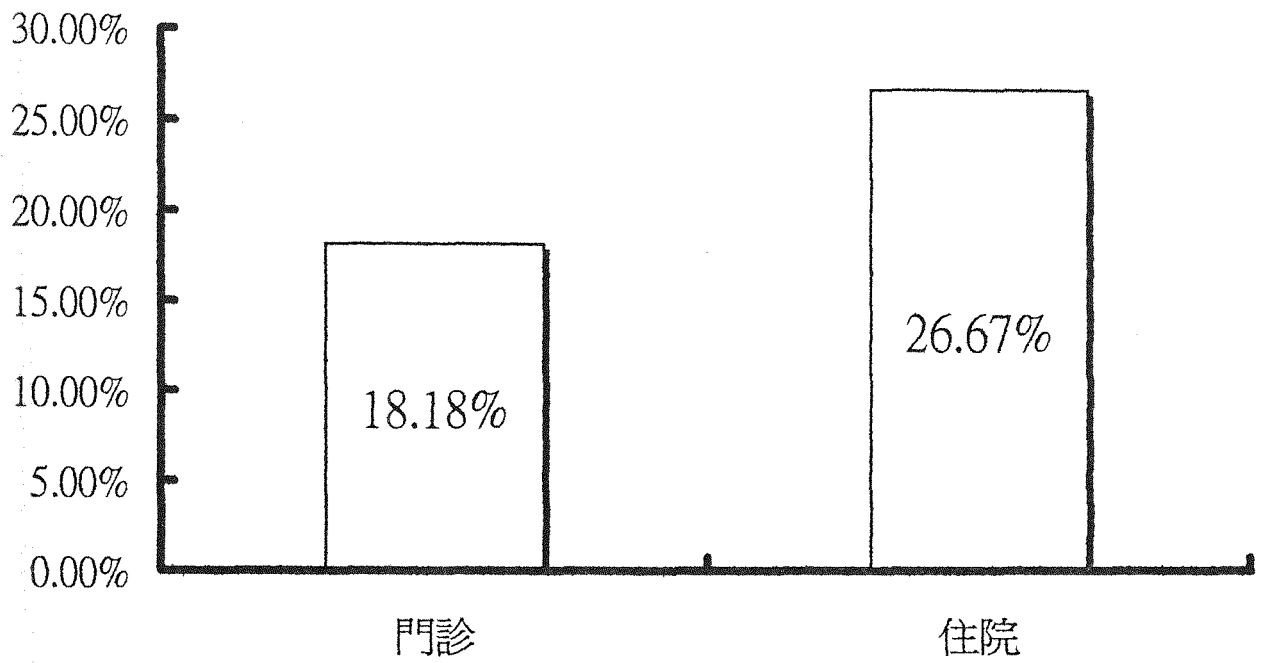


圖4-4.錐體外徑副作用(EPS)發生率(%)

表 4-9. 錐體外徑副作用諸症狀發生頻率(%)

症 狀*	門 診	住 院
2. 走路或平衡有困難	—	9.09%
3. 吞嚥或說話有困難	—	9.09%
4. 姿勢僵硬	—	18.18%
6. 坐立不安、緊張		
、坐不住	13.33%	27.27%
7. 顫抖、手抖	6.67%	27.27%
8. 持續有不正常姿勢		
、眼睛上吊	6.67%	9.09%
12. 站起時會頭暈	6.67%	—
(尤其在早晨)		

*評估表中的症狀及編號

表 4-10. 藥物副作用發生比率

情況	門診(15)		住院(11)	
	有	無	有	無
總發生率	7(46.7%)	8(53.3%)	7(63.64%)	4(36.36%)
性別 n(%)				
男	5(71.4%)	5(62.5%)	6(85.71%)	1(25%)
女	2(28.6%)	3(37.5%)	1(14.29%)	3(75%)

表 4-11. EPS以外的其他藥物副作用之發生頻率(%)

項目	門診 (15)	住院 (11)
1.疲倦(Fatigue)	13.33%	9.09%
2.焦慮(Anxiety)	6.67%	0.00%
3.鎮靜(Sedation)	6.67%	9.09%
4.視力模糊(Blurred vision)	0.00%	0.00%
5.頭痛(Headache)	6.67%	0.00%
6.暈眩(Dizziness)	0.00%	9.09%
7.失眠(Insomnia)	26.67%	36.37%
8.激動(Agitation)	0.00%	0.00%
9.姿勢性低血壓 (Postural hypotension)	0.00%	9.09%
10.心悸(Palpitation)	0.00%	0.00%
11.腹痛(Abdominal pain)	0.00%	18.18%
12.便秘(Constipation)	6.67%	9.09%
13.體重增加.>5% (.Body weight chang >5%)	6.67%	0.00%
14.月經周期障礙 (Menstrual cycle disturbance)	0.00%	9.09%
15.性功能障礙 (.Sexual dysfunction)	0.00%	0%
16.皮疹(Skin rash)	0.00%	0%

第五節 特殊(評估外)案例記錄

本節所呈現的結果為回溯病歷評估時，評估表未進行記錄評估之項目但於病歷中已有記載，因此仍收載於本研究中，以特殊事件加以探討。

案例： 有兩例門診病患於研究(服用 Risperidone)前，即已發生遲發性運動困難(TD)，該症狀是長期服用抗精神病藥物(特別是典型抗精神病藥物)的一種嚴重藥物副作用。本研究中兩例門診病患原先的遲發性運動困難之症狀，改以 Risperidone 為其精神分裂病的治療藥物後，獲得明顯的改善。

第五章 討 論

本研究是以回溯性藥物使用評估法對台中仁愛之家附設靜和醫院首次引進的抗精神病新藥 Risperidone 的臨床療效、錐體外徑副作用及可能發生的藥物副作用加以探討。樣本為一九九七年六月一日至該年十二月三十一日止，為期六個月所有使用該新型藥物的病患。

Risperidone 為一新研發之抗精神病藥物，因其作用機轉奇特，故屬於嶄新類別的 Serotonin-Dopamine Antagonist(SDA)藥物(Janicak,1994)，其藥理特性具有選擇性之單胺拮抗作用，對 Serotonergic 5-HT₂ 及 Dopaminergic D₂ 受體具有高度親和力，並且可與 α 1-adrenergic 受體結合，對 H₁-histaminergic 及 α 1-adrenergic 受體之親和力較低，而對 Cholinergic 受體則無親和力。Risperidone 為強效的 D₂ 受體拮抗劑，可改善精神分裂病之正性症候，並較其他典型抗精神病藥物不易引起運動功能抑制及強直性昏厥(Catalepsy)，其對中樞可協調平衡 Serotonin 與 Dopamine 的拮抗機轉而降低錐體外徑副作用，並可改善對精神分裂症的負性與情緒症狀之療效(Mc Evoy, 1994; Schooler,1994; Owens,1994)。

本研究結果顯示，在回溯期間共有 46 位病患服用了 Risperidone 其中有 20 人未完成十二週評估療程即中止繼續使用其退出率為 43.48%，完成評估的病患 26 位含門診 15 位及住院 11 位。未完成評估的病患中停藥原因以未繼續就診及原因不明即佔了 75%，真正

由於療效及藥物副作用而中止 Risperidone 者只佔了 25%。就完成評估的病患之基本資料來觀察病患之發病年齡門診與住院病人分別為 21.27 歲和 21.36 歲，符合現代精神病理學對精神分裂病發病年齡的理解，精神分裂病通常發作年齡是於青春期的後期或成人期的早期。住院病人的年齡明顯較門診病人年長約 7.5 歲，住院病人的病程年數也較門診病人多了近約 9 年。由上述之病患的基本資料分析可清楚地看出本研究中住院病人在平均年齡及精神分裂病的慢性化程度都較門診病人為大，因此有可能為影響相關藥物之臨床療效與副作用的重要因子之一。

本研究之 Risperidone 的臨床療效評估結果顯示：正性症狀方面的臨床平均改善率為 46.15%，分別是門診病人的 53.33%與住院病人的 36.37%；負性症狀的療效方面臨床平均改善率則為 30.77%，分別是門診病人的 33.33%及住院病人的 27.28%；本研究中病患服用 Risperidone 的總平均劑量為每日 5mg，門診病患平均每日 3.87mg 而住院病人則為 6.57mg。

Chouinard et al.(1993)等學者所進行大規模的北美 Risperidone 研究，這項研究以隨機取樣地收集了包括美國的二十所醫學中心及加拿大的六家醫院總共 513 位符合 DSM-III-R 診斷標準的慢性精神分裂症病人。其將病人分成服用四種固定劑量(分別是每日 2、6、10 和 16mg)的 Risperidone 組、安慰劑組及每日劑量 20mg



的 Haloperidol 組來做比較其療效及副作用。該研究入選病人的平均年齡為 37 歲，平均病程年數則有 16 年，所有的入選病患需經過一週使用安慰劑以單盲方式作 washout 的過程後，再經過八週的雙盲試驗，其研究結果指出病人對 Risperidone 的反應改善率約為 25%-60%，而對安慰劑的反應改善率約為 20%。在正性症狀的療效研究結果顯示，非典型抗精神病新藥 Risperidone 與傳統藥物 Haloperidol 間並無明顯的差異；在負性症狀的療效研究結果指出，Haloperidol 與安慰劑反應相近，Risperidone 的療效則優於安慰劑。此項北美多所中心的研究指出四種劑量的 Risperidone 與 20mg Haloperidol 的療效均優於安慰劑，而每日劑量 6mg Risperidone 在正性症狀及負性症狀的療效則明顯較 20mg Haloperidol 為佳。另有研究 (Kapur and Remington, 1996) 指出 Risperidone 最有效的每日劑量為 4-8mg，有將近 65% 的改善率。

有些學者的研究 (Gelder et al., 1990; Marder and Meibach, 1994; Chouinard et al., 1993; Huttunen et al., 1995) 亦顯示 Risperidone 對於治療負性症狀上似乎效果較佳。然而，在一項規模最大的臨床雙盲實驗 (Peuskens, 1995) 結果中，無法呈現出 Risperidone 在改善負性症狀與 Haloperidol 的有顯著差異。對此，Carmen et al. (1995) 對現有的 Risperidone 的研究結果進行後分析 (meta-analysis)，認為劑量 4-8mg 的

Risperidone 對負性症狀之改善確實高於傳統的抗精神病藥物 Haloperidol。Risperidone 改善精神分裂症之負性症狀的藥理機轉是通過強力的 5-HT₂ 受體拮抗作用及部份的 D₂ 受體之拮抗作用所達成的；Svensson et al.,(1993)認為顯著的 5-HT₂ 受體拮抗作用將會引發中腦的多巴胺神經元產生輕微的活化作用，同時於蒼白核 (Nucleus accumbens) 及額葉前部皮質 (Prefrontal cortex) 等區域造成多巴胺釋放適當的增加，因此可以緩解精神分裂症的負性症狀。

綜合上述發現，本研究所得之 Risperidone 的臨床療效與過往的研究結果大致相當，雖然尚無文獻探討門診與住院病患於療效上的差異，但是就本研究中所呈現之門診病患於正負性症狀的改善程度均優於住院病患的結果，其原因可能為兩組病患間在年齡大小、發病時間之長短及精神病的嚴重程度上的差異所致。

本研究結果顯示，病患經十二週的 Risperidone 治療後所產生的錐體外徑副作用 (EPS) 之總發生率平均為 21.77%，門診及住院病人的平均發生率分別是 18.18% 以及 26.67%。就前述大規模的北美 Risperidone 研究 (Marder and Meibach, 1994) 也曾對傳統抗精神病藥物 Haloperidol 與新型 SDA 類非典型抗精神病藥物 Risperidone 和安慰劑在引發 EPS 的神經毒性作比較，結果指出安慰劑組之 EPS 發生率約為 20%，四組劑量 (2、6、10、16 mg/day) 的 Risperidone 之 EPS 發生

率分別為 25%、22%、30%及 40%，而每日 20mg Haloperidol 的 EPS 發生率則超過 50%以上，因此其結論指出低劑量的 Risperidone 在引起 EPS 的程度與安慰劑沒有差異，並且 Risperidone 引發 EPS 的程度似與劑量成正比例，然而即使高劑量(16mg)的 Risperidone 所引發之 EPS 仍較 Haloperidol 明顯低許多。另有學者發現具有 5-HT₂ 拮抗作用的非典型抗精神病藥物如 Clozapine 及 Risperidone 可減輕 EPS 的嚴重程度 (Bleich et al., 1988)，1990 年 Saller et al.,(1990) 認為具 5-HT₂ 拮抗作用的非典型抗精神病藥物，所以能減輕 EPS 的嚴重度其可能的藥理機轉為阻斷多巴胺神經末梢之 Serotonin(S₂) 受器可使基底神經節之 Dopamine 釋放量增加，而對抗其本身的 D₂ 受體阻斷作用，使其除具備抗精神病效果之外也可減輕傳統藥物所為人詬病的錐體外徑副作用的嚴重度。

藉由上述過往研究結果對照本研究之 EPS 的低發生率，可證明 Risperidone 的確是 EPS 發生率極低的抗精神病藥物，由於 EPS 為病患停藥的最主要原因，往往造成治療中斷引起精神病惡化復發 (Van Putten, 1974; Crow, 1985)，因此 Risperidone 於適當治療劑量下，其極低的 EPS 發生率或許可以增進精神分裂病治療時病患的藥物順從度。

在錐體外徑副作用 (EPS) 以外的藥物副作用方面，本研究結果顯示雖然超過半數的病人 (平均發生率

53.87%)曾發生一項以上的藥物副作用，但是其症狀表現皆輕微，所以病人之接受度尚可。這些藥物副作用之中出現頻率超過 10%的症狀依序為失眠、疲倦、鎮靜、腹痛、便秘等，另外如焦慮、頭痛、暈眩、姿態性低血壓、體重增加(超過 5%)、月經困難等症狀則發生頻率均較低。過往一些研究(Marder and Meibach, 1994; Curtis and Kerwin, 1995)也指出雖然 Risperidone 會造成一些副作用，但一般病人之接受度還好。有記錄的副作用常見有失眠、精神激動、焦慮及頭痛等症狀，較為罕見的副作用則有嗜睡、疲倦、暈眩、注意力受損、便秘、消化不良、心、腹痛、視力模糊、異常勃起、勃起困難、射精困難、無高潮、小便失禁、鼻炎、皮疹及其他過敏反應等。就接受體藥理而言，Risperidone 除了對 D₂ 及 5-HT₂ 受體具阻斷作用之外，尚與 α_1 、 α_2 及 H₁ 等受體亦有高度親和力(Leysen et al., 1994)。其對 α_1 受體之阻斷作用可能造成姿態性血壓低下，引起代償性心跳增快或暈眩等症狀；對 H₁ 受體阻斷作用則可能造成過度鎮靜及嗜睡作用。在本研究中，由於 Risperidone 為一新引進的藥品或許醫師處方行為謹慎及併用輔助性藥物、人種的差異等因素，上述副作用並不顯著。然而，對於有心血管病變及老年病人的 Risperidone 之臨床使用，仍應加以注意。

本研究中發現兩名病人於使用原來的傳統抗精神病藥物 Haloperidol 時，已出現遲發性不自主運動(Tardive dyskinesia)，但轉為使用 Risperidone 後 TD

有緩解的現象。本研究的雖未作 TD 之評估，仍將之記錄於評估表備註欄內，以評估外案例加以討論。TD 常是抗精神病藥物棘手的副作用，TD 的成因機轉現仍未全盤瞭解，一般認為是，藥物長期阻斷突觸後接受體，而在基底神經節的紋狀體途徑造成類似神經切除所導致的超敏現象 (Supersensitivity)，(Klawans et al.,1970)。然而最近的紋狀體失調 (Striatal dysregulation) 理論 (Albin et al.,1989；Crossman,1990；DeLong,1990) 認為抗精神病藥物過度阻斷基底神經節之 D₂-mediated striatonigral(indirect) pathway 而導致 D₁-mediated striatonigral(direct) pathway 的活性增加，因而影響原本這兩條路徑於紋狀體藉由 GABAergic、Substance P、dynorphin 等神經傳導物質，傳到下視丘再輸出至皮質部之傳導途徑的平衡。最後造成神經傳導失序，而形成運動困難的副作用。而 Serotonin 在紋狀體會抑制 Dopamine 的分泌及作用，造成低的 Dopamine 狀態，可能因而間接影響 TD 之表現，因此具有 Serotonin 受體阻斷作用的 Risperidone 可藉對抗 Serotonin 而加強 Dopamine 分泌，而得以緩解 TD 的症狀 (Egan et al., 1997)。另外 Chouinard (1995) 在一項加拿大多中心進行的以 Risperidone 治療 TD 的研究也指出 Risperidone 確實可以減輕 TD 的嚴重度。

綜合以上所敘，Risperidone 就其療效及安全性之考量，對於必須長期藥物治療的精神分裂症而言，不失

為一個良好的選擇。

結論：

Risperidone 為一強力的 5-HT₂ 及 D₂ 受體阻斷劑，其獨特的平衡 Serotonin/Dopamine 拮抗作用，使其控制正性症狀之效力與傳統藥物相當，並且成功地治療負性症狀，同時較傳統抗精神病藥物不易引起錐體外徑症候群(EPS)，長期使用也可避免傳統抗精神製劑發生遲發性不自主運動(TD)的危險。

由於本研究屬回溯性之評估方式，對於評估的資料來源主要來自病歷的記錄，病歷之記載詳實與否直接影響評估結果的信度與效度，並且 Risperidone 又為一新引進國內的上市藥物，樣本數是否足夠具有代表性，這些均為本研究所面臨的限制。另外病患之藥物併用情形普遍，亦可能直接或間接地對評估副作用之結果造成干擾，而單就病歷之記錄也不易確認或求證相關不良反應的發生與 Risperidone 的使用有關，但和 Haloperidol 相較，臨床上使用 Risperidone 時併用藥物之比率和劑量均較低(劉絮愷 等,1996)，因此可推斷 Risperidone 較 Haloperidol 無副作用。

但綜觀本研究所得之結果，Risperidone 對精神分裂症之正負性症狀具有不錯的療效，且少有嚴重的副作

用與國外研究結果大致符合 (Marder and Meibach,1994)。在此國內對精神病藥物臨床使用評估經驗仍相當匱乏之際，本研究之結果仍有其一定的參考價值。

因此衷心期盼藉由 Risperidone 於臨床上對精神分裂症之正負症狀有較高的治療成功率及其較低的 EPS 發生率，而能增進病患的服藥順從度，以減少再復發的機率，進而使病患重返家庭與社會，減輕病患家屬及社會負擔。

參考文獻

Albin RL, Young AB, Penney JB, et al. (1989): The functional neuroanatomy of the basal ganglia disorders. Trends Neurosci 12:366-375.

American Psychiatric Association (1994): Diagnostic and statistical manual of mental disorders. ed 4 [DSM-IV]. American Psychiatric Press. Washington DC

Andreasen NC (1990): Schizophrenia: Positive and Negative Symptoms and Syndromes. KARGER AG.

Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) Data sheet compendium 1994-1995. datapharm Publications. London

Bersani G, Gripini A, Marini S, et al. (1986): Neuroleptic-induced extrapyramidal side effect; clinical perspective with ritasserin (R55667), a new selective 5-HT₂ receptor blocking agent. Curr Ther Res 40: 492-499.

Bersani G, Gripini A, Marini S, et al. (1990): 5-HT₂ antagonist ritanserin in neuroleptic-induced parkinsonism: a double-blind comparison with orphenadrine and placebo. Clin Neuropharmacol 13:500-506.

Bleich A, Brown SL, Kahn R, et al. (1988): The role of serotonin in schizophrenia. Schizophr. Bull 14:297-315.

Brown K, Levy H, Dranner C, et al. (1993): Overdose of risperidone. Ann Emerg Med 22(12):1908-1910.

Borrison RL (1991): Risperidone versus haloperidol versus placebo in the treatment of schizophrenia. Janssen Clinical Research Report No. Ris-USA-9001.

Borrison RL, Pathiraja AP, Diamond BI, et al.(1992): Risperidone;clinical safty and effcacy in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 28(2):213-218.

Breier A, Wolkowitz OM, Doran AR, et al. (1987): Neuroleptic responsivity of negative and positive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 144:1549-1555.

Carman J, Peuskens J, Vangeneugden A, et al. (1995): Risperidone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *Int Clin Psycopharmacol* 10:207-213.

Carol A, Tamminga S, Schulz C, et al. (1991): *Advances in neuropsychiatry and psychopharmacology. volume 1* RAVEN Press.

Chouinard G, Jones B, Remington G, et al. (1993): A Canadian multicenter placebo controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacol* 13(1):25-40.

Chouinard G (1995): Effects of risperidone in tardive dyskinesia : an analysis of the Canadian Multicenter Risperidone Study. *J Clin Psychopharmacol* 151:825-35.

Claus A, Bollen J, De Cuyper H, et al.(1992): Risperidone versus haloperidal in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: a multi-centre double-blind comparative study. *Acta Psychiatr Scand* 85:295-305.

Cohen BM, Lipinski JF (1986): In vivo potencies of

antipsychotic drugs in blocking alpha and dopamine D₂ receptors : Implications for drug mechanisms of action. *Life Sci* 39:2570-2580.

Creese I, Burt DR, Snyder SH, et al. (1976): Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Sci* 192:481-483.

Crossman AE (1990): A hypothesis on the pathophysiological mechanisms that underlie levodopa or dopamine agonist induced dyskinesia in parkinson's disease: Implications for future strategies in treatment. *Movement Disord* 5:100-108.

Crow TJ (1985): The two-syndrome concept: origin and current status. *Schizophr Bull* 11:471-486.

Curtis VA, Kerwin RW (1995): A risk-benefit assessment of risperidone in schizophrenia. *Drug Safety* 12:139-145.

David GC, Owens PGC (1994): Extrapyramidal Side Effects and Tolerability of Risperidone: A Review. *J Clin Psychiatry* 55:5 (suppl):29-35.

Davies LM, Drummond MF (1990): The economic burden of schizophrenia. *Psychiatr Bull* 14:522-525.

DeLong MR (1990): Primate models of movements disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 13:281-289.

Dilsaver S (1993): Antipsychotic agents; a review. *Am Fam Physician* 47:199-204.

Dunner WB (1997): Current psychiatric therapy II
Saunders company. New york

Egan MF, Apud J, Wyatt RJ, et al. (1997): Treatment of
Tardive Dyskinesia. Schizophr Bull 23(4):583-609.

Erwin WG (1991): The definition of drug utilization review:
Statement of issues. Clin Pharmacol Ther 50(5):596-599.

Gelder Y, Ceulemans O, Hoppenbrouwers ML, et al.
(1985): Ritanserin ;A selected serotonin Antagonist in
chronic schizophrenia. IV world congress of Congress
Philadelphia (338).

Goff DC (1995): Have the serotonin-dopamine antagonists
rendered traditional antipsychotics obsolete ? Har. Rev
Psychiatry 3:101-103.

Heinrich K, Kleiser E, Lehmann E, et al. (1994):
Risperidone versus clozapine in the treatment of
schizophrenic patients with acute symptoms: a double
blind randomized trial. Prog Neuro-psychopharmacol Biol
Psychiatry 18:129-137.

Hildebrand J, Delecluse F (1987): Effect of ritanserin; a
selective serotonin-5₂ antagonist, on parkinsonian rest
tremor. Curr Ther Res 41:298-300.

Hoyberg OJ, Fensbo J, Remvig J, et al. (1993):
Risperidone versus perphenazine in treatment of chronic
schizophrenic patients with acute exacerbations. Acta
Psychiatr Scand 88:395-402.

Huang ML, Van Peer A, Woestenborghs R, et al. (1992):

Intravenous pharmacokinetics and absolute bioavailability of risperidone after intramuscular and oral administration in healthy volunteers. Janssen Clinical Research Report Feb. No:RIS-HOL-9005.

Huang ML, Van Peer A, Woestenborghs R, et al. (1991): Steady state tolerance and pharmacokinetics of orally administered risperidone (R64-766) in healthy male volunteers; A pharmacokinetic report based on revised assay procedures. Janssen Clinical Research Report Dec. No.RIS-FRG-9002.

Huttunen MO, Piepponen T, Rantanen H, et al. (1995): Risperidone versus zuclopenthixol; in the treatment of acute schizophrenic episodes: a double blind parallel group trial. Acta Psychiatr Scand 91:271-277.

Janicak PG (1997): Principles and Practice of Psychopharmacotherapy. 2nd edition Williams & Wilkins press Co.

Janssen PA, Niemegeier CJE, Awouters F, et al. (1988): Risperidone; A new antipsychotic with serotonin S_2 and dopamine D_2 antagonistic properties. J Pharmacol Exp Ther 244:655-693.

Janssen Pharmaceutica (1991): Risperidone; Oral carcinogenicity study in wistar rats. Exp No:1928.

Janssen Foundation (1993): Risperidone; Investigation brochure. Janssen pharmaceuticals.

Janssen Pharmaceutica (1988): Risperidone; Chronic toxicity in wistar rats (repeated dosage for 12 months).

Exp No:1788.

Jeste D V, Klausner M, Brecher M, et al. (1997): A clinical evaluation of risperidone in the treatment of schizophrenia: a 10-week open-label, multi-center trial. *Psychopharmacol* 131:239-249.

Jose MA, Alvir J, Jeffrey A, et al. (1994): Agranulocytosis: Incidence and Risk Factors. *J clin Psychiatry* 55:9(suppl B):137-138.

Kane JM (1994): Introduction, Risperidone: New Horizon for the Schizophrenic patient. *J clin Psychiatry* 55:5(suppl):3-4.

Kane JM (1995): Current problems with the pharmacotherapy of schizophrenia. *Clin Neuropsychopharmacol* 18 (suppl 1):154-161.

Kebabian JW, Clane DB (1979): Multiple receptors for dopamine. *Nature* 277:93-96.

Keltner M , Folks JH, Palmer R, et al. (1997): *Psychobiological Foundations of Psychiatric Care*. Mosby press Co.

Klawans HL Jr., Ilahi MM, Shenker D, et al. (1970): Theoretical implications of the use of L-dopa in parkinsonis. *Acta Neuro Scand* 46:409-441.

Knapp DA (1991): Development of criteria for drug utilization review. *Clin Pharmacol Ther* 50(5):600-602.

Kumar R (1976): Animal models for screening new agents:

a behavioural view. *B J Clin Pharmacol* 3(suppl 1):13-17.

Kapur S, Remington G (1996): Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153:466-476.

LeySEN JE, Janssen PMF, Megens AAHP, et al. (1994): Risperidone: A novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile, and pharmacologic activity. *J Clin Psychiatry* 55:5 (suppl):5-12.

LeySEN JE, Gommeren W (1988): Biochemical profile of risperidone; a new antipsychotic. *J Pharmacol Exp. Ther.* 247(2):661-670.

Lipton HL, Bird JA (1991): Drug utilization review: State of the art from an academic perspective. *Clin Pharmacol Ther* 50(5):616-619.

Lipton HL, Bird JA (1993): Drug utilization review in ambulatory settings: State of the science and directions for outcomes research. *Med Care* 31(12):1069-1082.

Mannens G, Huang ML, Meuldermans W, et al. (1990): Absorption excretion and metabolism of risperidone in volunteers after a single oral dose of 1mg. Janssen Clinical Research Report No:R64766/25.

Marder SR, Meibach RC (1994): Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151(6):825-835.

Marder SR (1991): Risperidone versus haloperidol versus

placebo in the treatment of chronic schizophrenia. Janssen Clinical Research Report No:RIS-INT -3.

Mc Evoy JP (1994): Efficacy of risperidone on positive features of Schizophrenia. J Clin Psychiatry 55(5 suppl):18-21.

Meltzer HY, Alphas LD, Bastan B, et al. (1991): Clinical efficacy of clozapine in the treatment of schizophrenia. Pharmacopsychiatr 24:44-45.

Mettens C (1992): Risperidone treatment in psychotic patients: a combined analysis of the data from three open long term trials. Janssen Clinical Research Report No:RIS-HOL-9002.

Mesotten P, Suy E, Pietquin M, et al. (1989): Theuapeutic effect and safty of increasing doses of risperidone(R64 766) in psychotic patients. Psychopharmacol 99:445-449.

Miller CH, Fleischhacker WW, Ehrmann H, et al. (1990): Treatment of neuroleptic induced akathisia with the 5HT₂ antagonist ritanserin. Psychopharmacol Bull 26(3):345-353.

Moller HJ (1993): Neuroleptic treatment of negative symptoms in schizophrenic patients: Efficacy problems and methodological difficulties. Eur. Neuropsychopharmacol 3:1-11.

Moller HJ, Muller H, Borison RL, et al. (1995): A path-analytical approach to differentiate between direct and indirect drug effects on negative symptoms in schizophrenic patients: a re-evaluation of the North

American risperidone study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 245:45-49.

Nyberg S, Farde L, Eriksson L, et al. (1993): 5-HT₂ and D₂ dopamine receptor occupancy in the living human brain (1993): a PET study with risperidone. *Psychopharmacol* 110:265-272.

Owens PGC (1994): Extrapyramidal side effects and tolerability of risperidone: a review. *J Clin Psychiatry* 55(5):29-34.

Peuskens J (1995): Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatry* 166:712-726.

Puri BK (1996): *Textbook of Psychiatry*. Churchill Livingstone press. London

Remvig J (1991): Risperidone and perphenazine in the treatment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations: a multicentre double-blind parallel group comparative study. Janssen Clinical Research Report No:RIS-INT -7.

Renydjens A, Gelders YG, Bussche G, et al. (1986): Thymosthenic effects of ritanserin(R55667); a centrally acting serotonin-S₂ receptor blocker. *Drug develop Res.* 8:205-211.

Rifkin A (1987): Extrapyramidal side effect: a historical perspective. *J Clin Psychiatry* 48(suppl 9):3-6.

Rifkin M (1991): Dosage of haloperidol for schizophrenia. Arch Gen. Psychiatry 48:116-170.

Sack MR (1992): The effects of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of Risperidone in man. Janssen Clinical Research Report No:R64776JR0005..

Saletu B (1997): Basic and Clinical Science of Mental and Additive Disorders. KARGGER AG.

Saller CF, Czupryna MJ, Salama AI, et al. (1990): 5-HT₂ receptor blockade by ICI 169, 369 and other 5-HT₂ antagonists modulates the effects of D2 dopamine receptor blockade. J Pharmacol Exp Ther 253:1162-1170.

Schwartz JC, Giros B, Martres MP, et al. (1993): Multiple dopamine receptors as molecular targets for antipsychotics. Psychopharmacol p1-14.

Schooler NR (1993): Negative symptoms in Schizophrenia: Assessment of the effect of risperidone. J. Clin Psychiatry 55(5 suppl.):22-28.

Simon P (1991): An Inquiry into schizophrenia and depression. KARGER AG.

Stahl SM (1996): Essential Psychopharmacology. Cambridge University Press. London

Stahl SM (1996): Neuroscientific basis and clinical applications. Cambridge University Press. London

Svensson TH, Nomikos GG, Andersson JL, et al. (1993):

Modulation of dopaminergic neurotransmission by 5-HT₂ antagonism. In: Vanhoutte PM, Saxema PR, Paoletti R, et al. eds. Serotonin From Cell Biology to Pharmacology and Therapeutics. 2nd ed. Dordrecht, The Netherlands Kluwer Academic Publishers. 263-270.

Tamminga CA (1993): New generation of antipsychotic drugs : Novel mechanisms of action. Schizophr 67-76.

Tatossian A (1991): Comparative double-blind trial of the efficacy of risperidone, haloperidol and levomepromazine in patients with an acute exacerbation of schizophrenia presenting psychotic anxiety symptoms. Janssen Clinical Research Report No:RIS-FRA-9003.

Trimble MR, Zarifian E (1985): Psychopharmacology of the limbic system. Oxford University Press. London

Van Velde V, Gelders Y, Van Rooy, et al. (1987): Oral bioavailability and dose proportionality of 0.5,1 and 2mg risperidone in healthy volunteers. Janssen Clinical Research Report No:R64776/4.

Van Putten T (1974): Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? Arch Gen Psychiatry 31:67-72.

Wiener M (1991): What is schizophrenia? Springer-Verlag.

Wilson AL (1994): Influencing prescribers. Top Hosp Pharm Manage 14(2-3):40-46.

Wolff ME (1997): Burger's medicinal chemistry and drug discovery Fifth edition vol.5 Therapeutic agents. John

Willy & Sons Inc. New York

劉絮愷、張景瑞、林信男等 (1996): Risperidone 與 Haloperidol 治療精神分裂症病患的雙盲對照研究. 中華精神醫學 10:365-376.

楊明仁、柯偉恭、陳正宗等 (1987): 抗精神病藥惡性症候群之臨床研究. 中華精神醫學 1:269-276.

翁菴菲 (1994): 談藥物使用評估之意義與藥師角色之定位. 臨床藥學會雜誌 3:1.