

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

精神分裂症、抗精神病藥物與糖尿病的關係—健保資料庫分
析

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC94-2314-B-040-040-

執行期間：94年08月01日至95年07月31日

執行單位：中山醫學大學醫學系

計畫主持人：張家銘

共同主持人：賴德仁，曾明性

計畫參與人員：周躍麟

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 95 年 10 月 31 日

中文摘要

目的：本研究的目的是在利用健保資料庫，分析台灣地區精神分裂症個案使用抗精神病藥物與糖尿病的關聯性。

方法：本研究採用 Nested Case-Control 的設計，以精神疾病住院歸人檔 1998-2002 年所有住院及門診檔案為分析資料來源。個案組必須同時符合：(1)年齡大於 18 歲、(2)診斷碼曾經有 ICD=295.*及 A211 者、(3)同時有過糖尿病診斷 ICD=250 或 A181 及糖尿病藥物治療的。最後找出曾有精神分裂症而有糖尿病診斷用藥者為個案組。其次以 1:6 的比例隨機並配對性別、年齡尋找對照組。以邏輯回歸的方式比較個案組與對照組在前三個月及前半年抗精神病藥物使用與糖尿病有無的差異。

結果：共有 55762 位精神分裂症患者，在五年中有新發生糖尿病者共有 1371 人，配對到沒有糖尿病者對照組 8223 人。抗精神病藥物中，得糖尿病與沒有得糖尿病者前三個月曾暴露在 FGA 的勝算比是 3.1(95% CI=2.7 to 3.5)，曾暴露在 SGA 的勝算比是 1.5 (95% CI=1.3 to 1.8)。在所有 SGA 中最多的是 olanzapine，勝算比是 2.4 (95% CI=1.8 to 3.3)。前六個月曾暴露在 FGA 的勝算比是 3.6(95% CI=3.1 to 4.1)，曾暴露在 SGA 的勝算比是 1.4 (95% CI=1.2 to 1.6)。在所有 SGA 中最多的是 olanzapine，勝算比是 2.1 (95% CI=1.6 to 2.8)。

結論：SGA 藥物並未較 FGA 藥物會造成更多糖尿病的關聯，SGA 藥物中，Olanzapine 的關連性最高。

關鍵詞：精神分裂症、抗精神病藥物、糖尿病、健保

英文摘要

Objective: This paper was aimed at using the national health insurance database to examine the association of antipsychotic and diabetes among schizophrenic patients in Taiwan.

Method: This nested case-control study included all patients in the Psychiatric Inpatient Medical Claim Database (PIMC) between January 1998 and December 2002. 55762 patients who had been diagnosed as schizophrenia. New incident cases of diabetes were matched by age and sex using the ratio of 1: 6, who were have diagnosed of schizophrenia but never diagnosed diabetes or using anti-diabetes medications.

Results: 55762 patients had been diagnosed schizophrenia, 1371 cases and 8223 controls were identified. Using a 12-week exposure window, FGA (OR= 3.1, 95% CI=2.7 to 3.5), SGA(OR=1.5, 95% CI=1.3 to 1.8). Olanzapine OR=2.4 (95% CI=1.8 to 3.3). Using a 24 week cohort, FGA OR=3.6 (95% CI=3.1 to 4.1), SGA OR=1.4 (95% CI=1.2 to 1.6), olanzapine OR=2.1 (95% CI=1.6 to 2.8).

Conclusion: SGA were not associated with diabetes than FGA.

Keywords: schizophrenia, diabetes mellitus, antipsychotic medication

計畫緣由

精神分裂症是一種嚴重的精神疾病，患者在長期慢性的病程中，除了精神問題之外，也常常容易合併許多身體的疾病，包括：心臟血管疾病、高膽脂血症、與糖尿病[1]。過去的研究發現，精神分裂症患者較一般人口得到糖尿病的機率為高[1]。以美國為例，糖尿病的盛行率在全人口是 1.2% (18-44 歲) - 6.4% (45-64 歲)，而糖尿病在精神分裂症的盛行率是 15% [2]。學者評估糖尿病在精神分裂症的盛行率，約是糖尿病在一般人口盛行率的 2-4 倍[3]。可能的原因有很多，包括精神分裂症患者較易肥胖、不良的生活型態與自我照護，或是抗精神病藥物的關係[1]。

抗精神病藥物是精神分裂症治療的首選藥物。從 1950 年代 chlorpromazine 發現以來，抗精神病藥物進展迅速，為精神分裂症的治療帶來新的希望。但是，早期的抗精神病藥物，對於精神分裂症的陽性症狀有不錯的療效，對於患者的陰性症狀，幫助不大。同時患者常容易因為錐體外症候群等副作用，而無法正常的工作、回歸社會。新的非典型抗精神病藥物(又稱 secondary generation antipsychotics, 簡稱 SGA)較傳統抗精神病藥物(又稱 first generation antipsychotics, 簡稱 FGA)，有較少的錐體外症候群等副作用，對精神分裂症的陰性症狀、認知缺損，也有較好的治療效果，因此已經成為治療精神分裂症的第一線用藥。但是，這些 SGA，卻可能增加患者的食慾及體重[1]，也增加患者的高血脂、高血糖及糖尿病發生的比率[1]。許多的文獻顯示，FGA 及 SGA 都可能增加患者得到糖尿病的機率[1,2,3]，但是 SGA 像是 clozaril 或 olanzapine 較其他抗精神病藥物，對患者得糖尿病的機率是最為顯著的[2]。舉例而言，Henderson 等人[4]利用自然觀察 clozaril 的使用者後發現，有 36.6% 的患者在五年內發展出第二型的糖尿病，顯示使用這一類的藥物，有相當的引發糖尿病的危險性而不應忽略。

為了有全面完整的代表性與樣本數，很多類似主題的研究都開始使用一些醫療

保險電腦化資料庫來分析抗精神病藥物與糖尿病的關係，例如說，Sernyak 等人[5]利用全美國榮民醫療資料庫將近三萬八千人的精神分裂症患者四個月的就醫資料的分析發現，相較於傳統的 FGA，新的 SGA 藥物像是 clozaril、olanzapine、quetiapine 皆與糖尿病有顯著相關，但是 risperidone 則無。他們也發現，年紀輕者(<40 歲)這樣的效應較為明顯，並且相較於全美 20-39 人口糖尿病盛行率是 1.1%，他們發現無論使用 FGA 或是 SGA，糖尿病的盛行率都在 6.2-8.7%。Koro 等人[6]使用英國 General Practice Research Database，找到三年中近二萬個精神分裂症患者得到糖尿病者與沒有得到糖尿病者來比較，他們發現 olanzapine 較傳統抗精神病藥物有顯著增加糖尿病的機率，但是 risperidone 則否。Qstbye 等人[7]則是使用全美國最大的藥物資料庫 Advances PCS 來分析，他們發現每千人每年糖尿病的新發生率，在 SGA 是 7.5，在 FGA 是 11.3，而抗憂鬱劑是 7.8，三者並無統計上顯著差異。這些結果的不一致，值得作更進一步研究來確認。

研究目的：利用全民健保資料庫全國代表、完整時序紀錄的特性，了解台灣地區精神分裂症、抗精神病藥物、與糖尿病的關聯。

材料與方法

1. 研究設計: Nested Case-Control
2. 資料來源: 精神疾病住院歸人檔 (PIMC) 1998-2002 年門診與住院檔案。
3. 個案組: 必須同時符合: (1) 診斷碼曾經有 ICD=295.* 及 A211 者、(2) 同時有過糖尿病診斷 ICD=250 或 A181 及糖尿病藥物治療。
4. 對照組: 以 1:6 的比例隨機並配對性別、年齡。
5. 統計分析: 以邏輯回歸的方式比較個案組與對照組在前一年抗精神病藥物使用，與糖尿病有無的差異。

研究結果

共有 55762 位精神分裂症患者，

在五年中有新發生糖尿病者共有 1371 人，配對到沒有糖尿病者對照組 8223 人 (Table 1)。

抗精神病藥物中，得糖尿病與沒有得糖尿病者前三個月曾暴露在 FGA 的勝算比是 3.1(95% CI=2.7 to 3.5)，曾暴露在 SGA 的勝算比是 1.5 (95% CI=1.3 to 1.8)。在所有 SGA 中最多的是 olanzapine，勝算比是 2.4 (95% CI=1.8 to 3.3)(Table 2)。

前六個月曾暴露在 FGA 的勝算比是 3.6(95% CI=3.1 to 4.1)，曾暴露在 SGA 的勝算比是 1.4 (95% CI=1.2 to 1.6)。在所有 SGA 中最多的是 olanzapine，勝算比是 2.1 (95% CI=1.6 to 2.8)(Table 3)。

結論與建議：

使用新一代的抗精神病藥物並未較舊一代抗精神病藥物更容易增加糖尿病的危險性。新一代藥物中 olanzapine 的使用最要小心。

參考文獻

1. Marder SR, Essok SM, Miller AL. et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1334-1349.
2. Dixon L, Weiden P, Delahanty J, Goldberg R, Postrado L, Lucksted A, Lehman A. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizo Bull* 2000; 26(4): 903-912.
3. Gough S, Peveler R. Diabetes and its prevention: pragmatic solutions for people with schizophrenia. *Brit J Psychiatry* 2004;184 (suppl. 47): s106-s111.
4. Henderson DC, Cargliero E, Gray C, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain,

and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 975-981.

5. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, et al. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:561-566.
6. Koro CE, Fedder D, L'Italien GJ, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patient with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002; 325: 243-247.
7. Qstbye T, Curtis LH, Masselink LE, et al.. Atypical antipsychotic drugs and diabetes mellitus in a large outpatient population: a retrospective cohort study. *Pharmacoevid Drug Safe.* (in press)

研究成果自評：

由於本研究使用的是精神疾病住院歸人檔，好處在於多數是曾經有精神疾病住院的患者，較 20 萬人歸人檔所能擷取到的精神分裂症人數較多，但也限制了可能的推論，因為可能是較嚴重的一群精神分裂症，症狀較輕而未曾住院者會被忽略。

本研究發現舊一代藥物較新一代藥物有更多會發展成糖尿病的比例。由於是以個案對照的設計，可能有個案疑似會發生糖尿病而提早換藥或減少使用新一代藥物，或對於有糖尿病者使用舊一代藥物皆有可能。

Table 1. Characteristics of cases subjects with newly diagnosed diabetes and controls

	Case Group n=1371		Control Group n=8223	
		%		%
Sex				
Female	713	52.0	4278	52.0
Male	658	48.0	3945	48.0
Age,y				
<18	1	0.1	6	0.1
18-44	716	52.2	4387	53.4
45-64	562	41.0	3300	40.1
>=65	92	6.7	530	6.4
Age				
Mean(SD)	45.4	12.1	45.0	12.1
Min	17.6		16.6	
Max	87.6		87.6	
Index year				
1998	241	17.6	1446	17.6
1999	278	20.3	1668	20.3
2000	271	19.8	1626	19.8
2001	335	24.4	2007	24.4
2002	246	17.9	1476	17.9

Table 2. Association between antipsychotic exposure and development of diabetes melletis (3 month window)

Antipsychotic	Case Group		Control Group		Crude O.R.	95% C.I.	
	n=1371	%	n=8223	%		Lower	Upper
Any FGA	996	72.6	3796	46.2	3.1	2.7	3.5
Any Chlorpromazine	159	11.6	443	5.4	2.3	1.9	2.8
Any Clopenthixol	39	2.8	125	1.5	1.9	1.3	2.7
Any Clothiapine	92	6.7	279	3.4	2.0	1.6	2.6
Any Flupentixol	231	16.8	698	8.5	2.2	1.9	2.6
Any Fluphenazine	24	1.8	116	1.4	1.2	0.8	1.9
Any Haloperidol	431	31.4	1608	19.6	1.9	1.7	2.1
Any Loxapine	12	0.9	36	0.4	2.0	1.0	3.9
Any Perphenazine	4	0.3	15	0.2	1.6	0.5	4.8
Any Pipotiazine	38	2.8	115	1.4	2.0	1.4	2.9
Any Sulpiride	389	28.4	1366	16.6	2.0	1.7	2.3
Any Thioridazine	94	6.9	279	3.4	2.1	1.6	2.7
Any Thiothixene	6	0.4	15	0.2	2.4	0.9	6.2
Any Trifluoperazine	69	5.0	268	3.3	1.6	1.2	2.1
Any Zuclopenthixol	14	1.0	58	0.7	1.5	0.8	2.6
Any SGA	320	23.3	1364	16.6	1.5	1.3	1.8
Any Clozapine	109	8.0	488	5.9	1.4	1.1	1.7
Any Olanzapine	57	4.2	146	1.8	2.4	1.8	3.3
Any Quetiapine	16	1.2	61	0.7	1.6	0.9	2.7
Any Risperidone	146	10.6	709	8.6	1.3	1.0	1.5
Any Zotepine	29	2.1	77	0.9	2.3	1.5	3.5

Table 3. Association between antipsychotic exposure and development of diabetes mellitus (6 month window)

Antipsychotic	Case Group		Control Group		Crude O.R.	95% C.I.	
	n=1371	%	n=8223	%		Lower	Upper
Any Typical Drug	1112	81.1	4494	54.7	3.6	3.1	4.1
Any Chlorpromazine	204	14.9	614	7.5	2.2	1.8	2.6
Any Chlorprothixene	4	0.3	6	0.1	4.0	1.1	14.2
Any Clopenthixol	50	3.6	171	2.1	1.8	1.3	2.5
Any Clothiapine	110	8.0	384	4.7	1.8	1.4	2.2
Any Flupentixol	275	20.1	930	11.3	2.0	1.7	2.3
Any Fluphenazine	29	2.1	161	2.0	1.1	0.7	1.6
Any Haloperidol	534	38.9	2124	25.8	1.8	1.6	2.1
Any Loxapine	15	1.1	49	0.6	1.8	1.0	3.3
Any Perphenazine	5	0.4	19	0.2	1.6	0.6	4.2
Any Pipotiazine	52	3.8	153	1.9	2.1	1.5	2.9
Any Sulpiride	469	34.2	1727	21.0	2.0	1.7	2.2
Any Thioridazine	114	8.3	371	4.5	1.9	1.5	2.4
Any Thiothixene	8	0.6	20	0.2	2.4	1.1	5.5
Any Trifluoperazine	88	6.4	366	4.5	1.5	1.2	1.9
Any Zuclopenthixol	27	2.0	113	1.4	1.4	0.9	2.2
Any Atypical Drug	349	25.5	1650	20.1	1.4	1.2	1.6
Any Clozapine	119	8.7	599	7.3	1.2	1.0	1.5
Any Olanzapine	65	4.7	190	2.3	2.1	1.6	2.8
Any Quetiapine	25	1.8	82	1.0	1.8	1.2	2.9
Any Risperidone	173	12.6	891	10.8	1.2	1.0	1.4
Any Zotepine	34	2.5	106	1.3	1.9	1.3	2.9