

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

躁鬱症患者體重增加與肥胖之危險因素

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC91-2314-B-038-019-

執行期間：91年08月01日至92年07月31日

執行單位：臺北醫學大學醫學系

計畫主持人：蔡尚穎

計畫參與人員：蔡尚穎、李信謙、商志雍、郭千哲、黃鈞蔚、蔡長哲、蘇宗偉、
徐鴻傑

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 92 年 10 月 20 日

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫成果報告

躁鬱症患者體重增加與肥胖之危險因素

The risk factors of body weight gain and obesity

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC91 - 2314 - B - 038-019

執行期間：2002 年 8 月 1 日至 2003 年 7 月 31 日

計畫主持人：蔡尚穎

共同主持人：李信謙

其他參與人員：商志雍、郭千哲、黃鈞蔚、蔡長哲、蘇宗偉、徐鴻傑

執行單位：台北醫學大學

報告日期：2003 年 10 月 19 日

英文摘要

Purpose: Weight gain frequently occurs during treatment with mood stabilizers and antipsychotics in bipolar patients. This study investigated the relationship between body mass index (BMI) and the obesity-related inflammatory markers, medication status, and clinical variables.

Methods: C-reactive protein (CRP), interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra), soluble tumor necrosis factor receptor 1 (sTNF-R1), and insulin were measured in 20 patients with bipolar I disorder and less than 45 years of age in acute mania (YMRS > 25) and subsequent remission (YMRS < 13).

Results: Patients were found to gain a mean of 2.4 Kg (SD= 4.8), but the mean BMI (25.0 Kg/m²) in the subsequent remission was not significantly higher than that (24.3 Kg/m²) in acute mania. The mean plasma leptin and insulin levels in subsequent remission were significantly higher than those in acute mania. In acute mania, the BMI value had significantly positive relationship with the levels of CRP, IL-1ra, cholesterol, and albumin. In subsequent remission, BMI had significantly positive relationship with the level of IL-1ra and albumin in acute mania and insulin in subsequent remission. Stepwise regression showed that the level of IL-1ra explained 34.1% of BMI in acute mania and the level of IL-1ra in acute mania and insulin in remission may collectively contribute to 62.4% of the BMI in subsequent remission. None correlation between medication status and BMI was found.

Discussion: It is suggested that IL-1ra rather than leptin play an important role in gaining body weight by regulating insulin levels during bipolar mania.

背景與目的

整體而言，國內肥胖症的盛行率隨著飲食習慣的改變而逐漸成為國人健康的主要威脅，且不論成人或兒童肥胖的盛行率均約佔15-20%，顯示肥胖是涵蓋全人口的議題。精神疾病患者亦將隨著國內一般人口中之肥胖率升高，肥胖率亦應升高（黃伯超等 1992、高美丁 1998）。

抗精神病劑(antipsychotics)尤其是非典型抗精神病劑容易增加體重(McIntyre et al 2001)；以Clozapine為例主要會導致體重增加的原因乃影響血中之leptin濃度(Calabrese et al 1996; Kraus et al 1999)。即使雙相情感障礙症(bipolar disorder, 以下簡稱躁鬱症)病患，與導致肥胖有關之藥物抗精神病劑仍甚於鋰鹽或其他情緒穩定劑(mood stabilizer)更會引起體重增加(Elmslie et al 2000)。而非典型抗精神病劑目前正普遍用於精神分裂症與躁鬱症，因此服藥引起體重增加的現象也應視為另一種藥物副作用。本研究團隊已發現躁鬱症與精神分裂症之肥胖症之盛行率均很高，約20.3%的盛行率(Lee and Tsai 2000)。而作者先前研究又發現：國內躁鬱症病患之首要自然死因為心臟血管疾病，迥異於一般人之惡性腫瘤，在共存之

生理疾病中以糖尿病的盛行率最高達12%遠高於國人5%~8%的盛行率(蔡尚穎等1997)。情感障礙症之患者尤其是躁鬱症患者之血中膽固醇濃度均有高於一般人的趨勢(Ghaemi et al 2000; Su 2000); 上述種種現象可能與病患之肥胖有關, 然而國內躁鬱症患者其血中生化代謝狀況與體重之關聯性, 目前仍沒有任何研究報告, 因此必須加以釐清。

負面的情緒狀態經常是體重過重者過度飲食與復胖的原因 (Kayman et al 1990; LaPorte 1990), 其中情緒憂鬱尤其重要。躁鬱症患者若因服藥導致體重增加, 可能因鬱期而放棄飲食控制, 或因體重增加身材改變而成為情緒困擾源, 以致產生憂鬱症狀出現。所以情緒與體重之間的因果關係可能於躁鬱症患者間更加複雜。大部分病患使用之鋰鹽或Valproate也會導致體重增加(Broderson et al 1990), 躁鬱症部分病患可能必須同時服用抗精神病劑以及情緒穩定劑, 因此按時服藥之病患體重增加之危險性可能更高於精神分裂病患。雖然病患拒絕服藥的因素很多, 然而由於目前普遍存在”減肥”之社會風氣, 躁鬱症之平均發病年齡又較精神分裂症早, 以致開始長期預防性服藥(prophylaxis) 往往可能較精神分裂症患者之平均年齡早, 因此介於青少年群或女性個案, 更易因擔心肥胖而停止服藥 (Pijl 1996; Kelly et al 1998), 進而導致病情復發。

瘦體素 (Leptin) 乃與體重增加與免疫因子均息息相關, IL-1 β 和其他之 pro-inflammatory cytokine會作用在脂肪細胞(adipocyte)以致其釋放leptin。此外在 IL-1族(family)中有IL-1受體以及此受體的拮抗體IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) , IL-1Ra會有存於細胞內以及分泌於血中的secreted IL-1Ra, IL-1Ra可以同時抑制IL-1 α 以及IL-1 β 。Leptin可以直接誘導IL-1Ra的分泌而不用影響到IL-1; 此外因為腸繞道手術後的明顯體重下降也會降低sIL-1Ra的濃度, 所以sIL-1Ra在身體也扮演重要的調節角色(Cristiana et al 2003)。Leptin其receptor除了位於中樞神經系統也有receptor存在於血液細胞(主要是單核白血球, monocyte), 目前已經證實Leptin是一種對於循環中之單核球很強的刺激性荷爾蒙(potent stimulatory hormone), 可刺激單核球產生TNF- α and IL-6 (Santos-Alvarez et al 1999) 且會影響胰島素與TNF receptor在血中之代謝 (Chu et al 2001)。

作者先前的研究顯示: 躁鬱症患者躁期細胞免疫功能亢進, 連帶其細胞激素的免疫調節機制(immuno-modulatory mechanism)也異於常人以及其他精神疾病, 包括血清中之sIL-2R, sIL-6R濃度, 以及產生IL-10以及IFN- γ 的功能 (Tsai et al 1999; 2001; Su et al 2002), 由於上述細胞激素或其受體均會直接或間接影響與進食有關之neuropeptide, 故是否會因此而造成躁鬱症患者之體重變化也異於常人, 目前國際間有關neuro-psycho-immunology的相關領域研究均尚未有任何相關報告。因此本研究目的: 找出與躁鬱症患者體重增加之有關因素

對象與方法

個案來源為臺北市立療養院或台北醫學大學精神科；收案條件：急性躁期之住院病患，年齡介於16-45歲。有下列條件者則加以排除：1.酒精或藥物濫用(不包含香煙)、2.共發其他第一軸精神疾病診斷、3.兩週之內曾有任何感染疾病、慢性發炎、免疫或代謝性之生理疾病、4.服用其他會影響免疫功能或代謝之藥物。病患經由研究團隊成員之2位資深精神科醫師(至少其中一位具有專科醫師資格)進行會談評估，依據胡海國等(1988)發展之Psychiatrist's Diagnosis Assessment(PDA)之半結構性會談工具，以DSM-IV為診斷標準，診斷涵蓋其他第一軸之可能診斷，主要確認是否有共發物質/酒精濫用以便加以排除納入研究。若診斷不確定，由另一位精神專科醫師再進行診斷會談，以取得共識始納入研究個案。再以楊氏躁症量表(YMRS)、Halmiton憂鬱量表(HAMD)、簡短精神症狀量表(Brief Psychiatric Rating Scales, BPRS) 評估症狀之嚴重度。於早上8點至10點抽血；藥物治療以鋰鹽或Valproate 兩者擇一為治療急性躁期之情緒穩定劑，視病患臨床症狀，必要時給予抗精神病劑(典型抗精神病劑給haloperidol；非典型抗精神病劑給clozapine)或抗焦慮劑。依YMRS的定義，於個案躁症嚴重度低於12且無任何憂鬱症狀或精神病徵(psychotic features)之後，視為症狀緩解期，再空腹於相同時段內抽血。並測量血中藥物濃度與身高體重。

實驗室檢驗分析：臨床血清生化值：所有血液樣本將檢測一般生化值，包含：血糖、膽固醇、三酸甘油脂。其他代謝指標如甲狀腺素之T3、T4和TSH由收案醫院進行。再委由邱內科核醫部以放射免疫法(RIA)測瘦體素之檢測。以酵素免疫法(ELISA)測IL-1Ra, TNF-R1；並測胰島素與C reactive protein (CRP)。

統計分析：與BMI有關之因素：單一變項分析將所有研究個案以BMI為dependent variables,以Pearson product-movement correlation探討連續變項與BMI之相關性；其他飲食或臨床變項若為獨立變項則進行以Chi-square進行比較，單一變項分析具有部分統計意義者($P < 0.1$)則進行多變項分析，獨立變項區分為dummy variable，以multiple stepwise regression找出與BMI有關之因子。

結果

共收集40位個案，經排除年紀大於45歲、住院期間有合併其他生理疾病，或拒絕接受第二次血液檢查者，最後餘9位女性、11位男性進入最後分析。個案於研究期間，兩次抽血間總共平均增加2.4 (SD= 4.8)公斤體重，身體質量指數(body mass index)平均增加 0.7 kg/m^2 ，緩解期平均 BMI (25.0 Kg/m^2)急性期平均 BMI為 24.3 Kg/m^2 。其臨床特徵如表1。本研究檢定之免疫以及其他生理指標的變化如表2，瘦體素以及胰島素均有顯著的升高。表3顯示上述因子與急性躁期前後之BMI以及體重的相關性。此外抽血時使用藥物長度、藥物濃度、劑量均與BMI以及體重無相關故結果未顯示。其他獨立變項與BMI以及體重的比較中，緩解期體重過去曾有憂鬱症者以及一級血親有躁鬱症病史者其體重會有較明顯上升。其

他臨床變項包括：家族病史、抽煙、是否合併憂鬱症、是否合併使用Beta-blocker藥物均並未發現相關，故無顯示結果。

Table 1: 連續變項之臨床特徵

	Mean	SD
Age, year	35.3	7.8
Age at onset, year	24.2	6.4
Body weight on admission, kg	65.8	14.3
Body weight in subsequent remission, kg	66.8	12.2
Body length, cm	164.3	8.7
Body mass index on admission, kg/m ²	24.3	4.4
Body mass index in subsequent remission, kg/m ²	25.0	4.2
Number of episode	4.7	3.4
Days of medication while sampling blood in acute mania	25.4	80.6
YMRS scores in acute mania	30.8	9.3

Table 2. 急性躁期前後免疫因子、胰島素、瘦體素之變化

Parameters	Acute mania	Subsequent remission	P (Wilcoxon's sign test)
	Mean (sd)	Mean (sd)	
C-reactive protein	0.40 (0.40)	0.58 (0.75)	NP
Leptin	19.8 (19.2)	25.4 (17.3)	<0.025
Insulin	11.3 (19.0)	46.8 (52.1)	<0.0025
IL-1Ra	1155.5 (1447.4)	1068.2 (1486.7)	0.07
Soluble TNF-R1	25.2 (37.3)	22.2 (28.5)	NP

Table 3. BMI與體重期胎連續變項之相關

	CRP γp	IL-1Ra γp	Leptin .γp	Insulin .γp	R-CRP .γp	R-IL-1Ra γp	R-Leptin γp	R-Insulin γp	Cholesterol γp	Glucose (AC) γp
BMI	.51, .02	.56, .01	.33, np	.03, np	.06, np	.43, .06	.26, np	.49, .03	-.54, .03	-.11, np
R-BMI	.41, .10	.58, .01	.30, np	-.00, np	.13, np	.02, np	.40, .np	.75, .001	-.41, np	.05, np
BW	.37, np	.74, .00	.14, .56	.03, np	.19, np	.62, .004	.12, np	.31, np	-.48, .05	-.17, np

R-BW .33, np .62, .01 .17, np -.01, np .41, np .23, np .27, np .64, .01 -.32, np .02, np

R-: 代表緩解期的數值

將單一變項分析有顯著意義者，再進一步迴歸分析發現：迴歸分析發現急性期BMI由急性期IL-1Ra與緩解期Insulin建立的模型最具統計意義，其調整過的R平方達0.677，亦即此兩因素可以影響67.7%的急性期BMI值；緩解期BMI亦為此兩因素影響最大，其調整過的R平方為0.624，可影響62.4%的緩解期BMI。若以體重為一變項，急性其體重由急性期與緩解期之IL-1Ra兩者建立之模型最有統計意義，其調整過的R平方為0.500，可影響50%的急性期體重。緩解期之體重則由急性期的IL-1Ra與緩解期的Insulin建立的模型最具統計意義，其調整過的R平方為0.464，可影響46.4%的緩解期體重。

結論

躁症發作後會造成體重、BMI增加，文獻中提及的可能因素包括：使用藥物導致肥胖、住院期間活動量降低、躁症導致生理代謝機能改變。然而由本研究發現，住院當時以及緩解期間的體重或BMI均與藥物濃度、劑量、以及使用藥物的長度無關，因此推測由於短期藥物使用所引起的體重改變可能性不大。然而本研究並未就個案兩次檢測體重間，所服用的所有總藥物劑量加以統計與分析，且個案服用之藥物未必完全一樣，此乃日後研究必須改善之處。

躁症緩解後個案體重增加，可能也是在住院後因躁症狀改善，以致於降低活動量且增加睡眠而增加體重，然而本研究以楊氏躁症量表與BMI以及體重均未呈現相關性，所以受症狀的影響不大。

本研究支持體重增加乃主要與躁期有關的生理代謝或免疫機能（pathophysiology）改變有關，個案於躁期有顯著的胰島素下降、瘦體素下降且IL-1Ra上升。緩解期可能因體重增加所以Leptin的分泌增多。然而躁期前後主要與BMI最有關係的兩因素為躁期的IL-1Ra以及緩解期的insulin。由於IL-1Ra乃一種acute phase protein，在單核球的表面上可受leptin的刺激而分泌由肝、脾也由白脂肪組織(white adipose tissue, WAT)分泌，在躁期的升高由於IL-1Ra具有內分泌的作用，影響下視丘；緩解期insulin則可能受IL-1Ra的影響而下降，兩者進一步的關係則必須更多其他的相關免疫因子的檢驗才能加以釐清。然而躁症所合併的生理變化可能包括內分泌、免疫以及腦部細胞等，其中免疫因子扮演三者之間重要的連續。

計畫成果自評

本計劃共收案40位，完整接受研究之個案20位，雖略低於原先預估之30位個案，但國間類似有關躁鬱症之肥胖研究，本團隊乃提出最多之個案分析。後續

研究目的之個案後續研究必須注意的地方，insulin在緩解期顯著的升高，是否有其他因素造成，由於insulin的濃度一天之中變化極大，因此如何評估血糖的代謝必須考量更多的荷爾蒙加以評估。45歲以上發病之個案可能因器質性因素引起，15歲以下診斷之穩定度較差，故排除16至45歲以外之年齡層。此外，年齡可能影響體脂肪與蛋白質的分布(Beaufriere and Morio 2000)本研究僅以45歲以下的個案進行研究，年齡因素無法加以評估，需要更大樣本。此外適當的對照組，可以納入憂鬱症、精神官能症、以及健康正常人等加以比較。

參考文獻

- 高美丁,黃惠煥,曾明淑,李寧遠,謝明哲:民國七十五年至七十七年臺灣地區國民營養狀況調查-體位測量(I)身高與體重。中華營誌,1991; 16:63~84。
- 黃伯超,游素玲,林月美,朱志良:我國成年人性別、年齡別、身高別體重及過重與肥胖界定之探討。中華營誌,1992; 17:157~172。
- 蔡尚穎,李儒卿,陳喬琪等(1997)雙極性情感疾患者之生理疾病。台灣精神醫學, 11: 249-61。
- Beaufriere B. Morio B. Fat and protein redistribution with aging: metabolic considerations. *European Journal of Clinical Nutrition*. 54 Suppl 3:S48-53, 2000
- Brodersen R. Jorgensen N. Vorum H. Krukow N. Valproate and palmitate binding to human serum albumin: an hypothesis on obesity. *Molecular Pharmacology*.1990; 37:704-9
- Calabrese et al 1996: Clozapine for treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 759
- Chu NF. Spiegelman D. Hotamisligil GS. Rifai N. Stampfer M. Rimm EB. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease risk factors among men. *Atherosclerosis*. 157:495-503, 2001
- Elmslie JL. Silverstone JT. Mann JI. Williams SM. Romans SE. Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients. *Journal of Clinical Psychiatry*.2000; 61:179-84
- Ghaemi SN, Shields GS, Hegarty JD, Goodwin FK: Cholesterol levels in mood disorders: high or low? *Bipolar Disorders* 2000; 2: 60-4.
- Kayman S, Bruvold W, Stern J: Maintenance and relapse after weight loss in women: behavioral aspects. *American Journal of Clinical Nutrition*.1990; 52:800-7.
- Kelly DL. Conley RR. Love RC. Horn DS. Ushchak CM. Weight gain in adolescents treated with risperidone and conventional antipsychotics over six months. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 1998; 8:151-9
- Kraus T, Haack M, Schuld A et al : Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *American Journal of Psychiatry* 1999; 156:

312-4.

- Lee HC, Tsai SY, Leu SJ, Yang YY, Chen KP: Effects of psychotropic agents on plasma levels of soluble interleukin-2 and interleukin-6 receptors in bipolar mania. *European Neuropsychopharmacology* 2000; 10 (suppl 3): 227-8.
- McIntyre RS, Mancini DA, Basile VS. Mechanisms of antipsychotic-induced weight gain. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2001; 62 Suppl 23:23-9.
- Pijl H, Meinders AE. Bodyweight change as an adverse effect of drug treatment. Mechanisms and management. *Drug Safety* 1996; 14:329-42
- Santos-Alvarez J, Goberna R, Sánchez-Margalet V: Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cellular Immunology* 1999; 194: 6-11
- Su KP, Leu SJC, Yang YY, Shen WW, Chou YM, Tsai SYM. Reduced production of interferon-gamma but not interleukin-10 in bipolar mania and subsequent remission. *J of Affective Disorders* 2002; 71: 205-209
- Tsai SY, Chen CC, Kuo CJ, Lee JC, Lee HC, Strakowski SM. 15-year outcome of treated bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2001; 63: 215-20
- Tsai SY, Chen KP, Yang YY, Chen CC, Lee JC, Singh VK, Leu SJ. Activation of indices of cell-mediated immunity in bipolar mania. *Biological Psychiatry* 1999; 45: 989-94