



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：楊淑瑜

總編輯：鮑俊蓓

執行編輯：葉馨智

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

110 年 06 月第 195 期

本期專題

1. 淺談抗憂鬱藥物在不同族群的治療策略
2. 使用娛樂性笑氣引起之中毒症狀與臨床治療藥物探討

淺談抗憂鬱藥物在不同族群的治療策略

撰稿：張慶名藥師；校稿：鍾慧總藥師、官玫秀主任

壹、前言

醫學之父希波克拉底醫師將憂鬱症歸類為有特定心理和生理徵狀的疾病，疾病徵兆為恐懼和絕望持續很長時間¹。根據世界衛生組織在 2017 年公布的統計，全世界約有 3 億 2200 萬人罹患憂鬱症，隨著年齡上升盛行率也跟著升高，在 55~74 歲到達高峰後下降，不過在所有年齡層中，女性的盛行率皆高於男性²。在臺灣的憂鬱症現況，根據衛生福利部健保署統計，2018 年憂鬱症就診人數為 40 萬 1,059 人，約占全臺投保人數的 1.7%，輕症與重症約各半，就診患者以 45~64 歲女性為最多³。以健保藥物使用資料分析，在 2019 年服用醫師處方之抗憂鬱劑藥物的人數達 139 萬人，其中女性約占 60%⁴。此外，憂鬱症病人的自殺率很高，需要事前評估及預防有一定的難度，因此除了社會支持和心理治療外，藥物治療在憂鬱症改善的部分，佔有重要的輔助角色⁵。憂鬱症的病因以藥物治療學的角度切入，與腦部神經突觸之神經傳導物質濃度相關，包括血清素 (serotonin)、正腎上腺素 (norepinephrine) 及多巴胺 (dopamine)⁶。

抗憂鬱藥物的開發，在 60~80 年代，以三環抗憂鬱劑 (tricyclic antidepressants, TCAs) 為治療憂鬱症的主流藥物。單胺氧化酶抑制劑 (monoamine oxidase inhibitors, MAOIs) 通常用於對 TCAs 治療無效的重度憂鬱症，但目前在臺灣臨床上已少用此類藥物。選擇性血清素再回收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)，自 1988 年 fluoxetine 在美國上

市後，因副作用少安全性高，已成為治療主流。血清素與正腎上腺素再回收抑制劑（serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs）抗憂鬱效果佳，且臨床試驗顯示使用兩周就能看到明顯改善效果，較 SSRI 需 2~4 周速度較快⁷。有鑑於抗憂鬱藥物有多重機轉，在不同族群的應用與考量亦不盡相同，因此本文將就目前臨床上使用的抗憂鬱劑藥品及不同族群藥物治療策略進行介紹。

貳、抗憂鬱劑藥品介紹

臨床上目前可選擇的抗憂鬱藥物，根據藥物機轉可大致分為八大類，表一整理出各類藥品常用的劑量以及常見的副作用，以下針對各類藥品進行簡介：

一、三環抗憂鬱劑（tricyclic antidepressants, TCAs）

最早開發出來的抗憂鬱藥物為三環抗憂鬱劑，藥理機轉為抑制正腎上腺素及血清素再回收，代表藥物如 imipramine 及 amitriptyline。過去為臨床上第一線治療用藥，但因為作用專一性差，因此造成許多副作用，包含抗膽鹼、嗜睡、姿勢性低血壓及影響心臟傳導等，因此在 Beers criteria 中也被列為年長者潛在不適當使用的藥品^{7,8}。三環抗憂鬱劑目前多用於夜尿症。

二、單胺氧化酶抑制劑（monoamine oxidase inhibitors, MAOIs）

單胺氧化酶抑制劑的藥理機轉，以抑制單胺氧化酶，使生物單胺類的神經傳導物質濃度上升。單胺氧化酶分為 A 型及 B 型，同時存在於腦部，但前者可代謝血清素、正腎上腺素及多巴胺，因此與治療憂鬱相關；後者僅可代謝多巴胺，則與抗巴金森氏症有關^{7,9}。腸胃道中也存在單胺氧化酶，主要以 A 型為主，可代謝外源性具有擬交感神經興奮效力的單胺類物質，如富含 tyramine 的食物，因此當使用單胺氧化酶抑制劑時，這些食物進入身體比例上升，所造成的交感神經興奮效果，易產生嚴重且可能致死的高血壓危像（hypertensive crisis）^{7,9}。此外，使用單胺氧化酶抑制劑會升高身體內的血清素濃度，因此併用同樣會升高血清素濃度的藥物時，血清素症候群（serotonin syndrome）發生的風險也會上升^{7,9}。

在單胺氧化酶抑制劑的分類上，isocarboxazid、phenelzine、tranylcypromine 為非可逆性且無選擇性的抑制劑，selegiline 在低劑量時為非可逆性 B 型選擇抑制劑，高劑量時會失去選擇性。Moclobemide 則為可逆性 A 型選擇抑制劑⁹，半衰期短（約 1~3 小時），被抑制的 A 型單胺氧化酶活性在使用 16~48 小時內會恢復正常，與 tyramine 交互作用風險降低，沒有抗膽鹼類的副作用，常見副作用為睡眠障礙、暈眩、噁心、頭痛等，因此較適合年紀大的憂鬱症病人⁷。

三、血清素調節劑（serotonin modulators）

此類藥物在台灣目前有 trazodone 與 vortioxetine 兩種。Trazodone 調節血清素接受器的機轉，主要在於選擇性抑制血清素再吸收，同時拮抗節後 5-HT_{2a} 接受器。但因為 trazodone 治療憂鬱症的劑量，容易引起嚴重嗜睡及姿勢性低血壓，因此為非主流使用的抗憂鬱藥物⁷。

2017 年臺灣衛生福利部核准上市的 vortioxetine，2018 年納入健保給付，適應症為「成人鬱症 (major depressive disorder)」，作用機轉主要包含拮抗 5-HT₃、5-HT_{1D} 以及 5-HT₇ 接受器、5-HT_{1A} 接受器促效劑以及 5-HT_{1B} 接受器部分促效劑，同時亦能抑制血清素運送蛋白，進而調節數個神經傳導系統，因此也有可能影響到其他神經傳遞物質，如正腎上腺素、多巴胺、組織胺、乙醯膽鹼、GABA 或是 Glutamate 系統，此多重作用模式 (multi-modal antidepressant)，亦可能為 vortioxetine 可以同時產生抗憂鬱及抗焦慮效果的原因，常見的副作用包含便秘 (3-6%)、噁心 (21-32%)、嘔吐 (3-6%)^{10,11}。值得注意其商品名 Brintellix[®] 與另一個藥 ticagrelor 的商品名 Brilinta[®] 很類似，所以 2016 年美國食品藥物管理局，同意商品名變更為 Trintellix[®]，但臺灣 2017 年申請上市的商品名，仍為原來的 Brintellix[®]，因此藥師在調劑和處方評估時，應小心謹慎¹²。

四、選擇性血清素回收抑制劑 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRIs)

選擇性血清素回收抑制劑因為其選擇性佳，對於其他受體之親和力低，因此相對副作用較少安全性高，自上市以來逐漸成為治療憂鬱症的主流藥物，目前臺灣有多種 SSRIs 上市，彼此間的藥物特性也略有不同。Fluoxetine，因為其活性代謝物半衰期長，對於服藥順從性不佳的病人，有助於減低戒斷症狀，但因失眠副作用發生率高，建議早上服用或以安眠藥物短期輔助。Sertraline 因同時具有抑制多巴胺回收的機轉，因此可用於併有妄想之憂鬱症病人。Paroxetine 抗膽鹼作用較強，年長者使用需小心，且建議睡前使用。Citalopram 與其他藥物發生交互作用的風險較少，適用於同時服用多種藥物的病人。Fluvoxamine 則是容易與其它藥物產生交互作用，且半衰期短易產生戒斷症候群 (頭痛、頭暈、焦慮、反彈性憂鬱、失眠等)⁷。

五、血清素與正腎上腺素再回收抑制劑 (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)

此類型的藥理機轉，低劑量時可抑制血清素回收，高劑量時則同時抑制血清素及正腎上腺素再回收，此外高劑量下亦對多巴胺再回收有輕微抑制，臨床試驗結果顯示服藥後兩週內會有症狀改善，因此也成為目前憂鬱症治療的主流，目前這類藥物有 venlafaxine、duloxetine 與 milnacipran⁷。Venlafaxine 在高劑量 (>300mg/day) 時有舒張壓上升副作用，duloxetine 對於老人憂鬱合併疼痛療效佳⁷。

六、正腎上腺素和專一性血清素抗憂鬱劑 (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, NaSSA)

Mirtazapine 屬於此類藥品，作用包含拮抗腎上腺素 α_2 受體，阻斷血清素上的 α_2 受體，因此促進血清素及腎上腺素分泌，亦會選擇性阻斷 5-HT₂ 和 5-HT₃ 受體。Mirtazapine 除了抗憂鬱效果佳外，因為可幫助入眠以及增加深度睡眠，因此對於憂鬱合併失眠的病人是不錯的選擇⁷。

七、正腎上腺素及多巴胺回收抑制劑 (norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors, NDRI)

此類型為抗憂鬱藥物的第二線選擇，bupropion 即屬於此類。由於藥物作用機轉沒有直接影響血清素濃度，因此沒有相關的副作用（如性功能障礙），但要注意因為會增加癲癇發作的風險，所以有癲癇史的病人應避免使用此藥⁷。

八、褪黑激素促效劑 (melatonergic antidepressants)

為非典型機轉的抗憂鬱藥物，agomelatine 即為此類，作用可以促進褪黑激素受體 (MT1 and MT2) 活化，因此對於有睡眠障礙的病人有益；此外，因拮抗 5-HT_{2C} 受體，而促進正腎上腺素及多巴胺的分泌，所以亦可產生抗憂鬱的效果。Agomelatine 主要由 CYP1A2 代謝，而重度吸菸會造成 CYP1A2 誘導，因此血中 agomelatine 濃度可能會下降。副作用的部分要留意，因可能造成肝臟毒性，因此禁用於有肝臟疾病的人¹³。

參、憂鬱症分類及不同族群的藥物治療策略

根據精神疾病診斷與統計手冊第五版 (the diagnostic and statistical manual of mental disorders V, DSM-V)¹⁴，憂鬱症可以分為侵擾性情緒失調症 (disruptive mood dysregulation disorder)、重度抑鬱症 (major depressive disorder)、持續性憂鬱症 (persistent depressive disorder, dysthymia)、經前不悅症 (premenstrual dysphoric disorder)、物質/藥物引發的憂鬱症 (substance/medication-induced depressive disorder)、其他疾病引起的憂鬱症 (depressive disorder due to another medical condition)、其他特定的憂鬱症 (other specified depressive disorder) 以及非特定的憂鬱症 (unspecified depressive disorder)。此外，除了上述的診斷分類外，個人化醫療的考量對於憂鬱症的治療也是相當重要，因此美國心理學會 (American Psychological Association, APA) 也針對不同族群的治療策略發表指引¹⁵，族群分為兒童與青少年、一般成年人、及大於 60 歲的老年人，治療以重度抑鬱症、持續性憂鬱症、及診斷標準下的鬱症狀群 (subsyndromal depression, SSD)，以下依分類族群逐一介紹：

一、兒童與青少年

兒童與青少年依年齡來分，一般來說以 12 歲為分界，其中針對兒童憂鬱症的治療，不論是對於心理治療 (psychotherapy) 或是藥物治療 (pharmacotherapy)，相關文獻更是不足。在青少年憂鬱症治療的部分，起始的心理治療建議以認知行為療法 (cognitive-behavioral therapy, CBT) 及人際心理治療 (interpersonal psychotherapy, IPT)；針對藥物治療，以 fluoxetine 為首選藥物¹⁵。對於使用 fluoxetine 仍無法有效控制的個案，二線藥物的治療選擇則包含 sertraline、escitalopram 及 citalopram，bupropion 及 duloxetine 則是三線的選擇¹⁶。另外，有些藥物被 APA 列為避免使用，包含 clomipramine、imipramine、mirtazapine、paroxetine 及 venlafaxine¹⁵。但值得注意的是，TORDIA 試驗¹⁷ 針對起始以 SSRIs 治療憂鬱症的青少年，以隨機分配試驗評估僅轉換其他抗憂鬱藥，或是藥物轉換搭配認知行為療法的治療效果，結果顯示換搭配認知行為療法有顯著較高的改善率。

二、一般成年人

在成年憂鬱症的藥物治療上，首選以 SSRIs 及 SNRIs 為主；心理治療的部分，並沒有特定作為首選治療的推薦，但是 CBT 與 IPT 被列為與藥物合併治療時的推薦選項¹⁵。此外，對於因關係困擾（relationship distress）而導致的憂鬱，或是經治療緩解（remission）但又再發（relapse）的病人，心理治療的優先順序應先於藥物治療。另外在輔助治療的部分，中草藥或是中醫也被 APA 指引納入推薦，前者如聖約翰草（St. John's Wort），後者如針灸（acupuncture）¹⁵。

在個別藥物的推薦上，根據 Cipriani et al.¹⁸ 所做的統合分析，共收集 117 篇隨機分配試驗，收納共 25,928 位受試者，評估 12 種抗憂鬱藥（bupropion、citalopram、duloxetine、escitalopram、fluoxetine、fluvoxamine、milnacipran、mirtazapine、paroxetine、reboxetine、sertraline、venlafaxine）對於成人單極型重鬱症（unipolar major depression）的治療效果，結果顯示 escitalopram 和 sertraline 在療效（症狀改善 $\geq 50\%$ ）及接受度（任何原因的提前中止用藥）上，皆有顯著改善。另一篇由 Gartlehner et al.¹⁹ 做的網絡統合分析（Network Meta-Analysis, NMA），目的要評估抗憂鬱藥治療重鬱症的好處與缺點，總共收納 234 篇研究，但結果顯示大多數研究都只針對高度選擇的族群（highly selected populations）進行研究，且多重治療（mixed-treatment）也很難比較出單一藥物的療效，因此無法推薦出特定藥物作為首選藥物。

三、大於 60 歲的老年人

基於副作用的考量，老年人的抗憂鬱藥物選擇以 SSRIs 及 SNRIs 為首選，而早期經常使用的 nortriptyline，也因為有更好的替代藥物，變成第二/三線的選擇。Paroxetine 因為抗膽鹼副作用的原因，也被許多老年精神醫學醫師列為不適合的選擇¹⁵。此外一般使用抗憂鬱藥物，通常需要四到六周才能產生完全的療效，但在老年人這個時間可能延長至 8 至 16 周，同時應盡量使用單一藥物治療，以及降低起始劑量，以避免藥物交互作用發生，也可減少副作用，提高服藥配合度²⁰。

肆、結論

近年來，對於憂鬱症可能引發的社會及醫療問題，已經越來越受到重視，臺灣也面臨憂鬱症患者年輕化以及自殺率上升的挑戰。除了行為及心理治療外，藥物治療的輔助，對於縮短病程及降低嚴重性有正面的好處。傳統的抗憂鬱藥物，如 TCAs 或是 MAOIs，在新型抗憂鬱藥物陸續上市後，已經變為第二線甚至是第三線用藥，而目前主流第一線藥物選擇，則以 SSRIs 及 SNRIs 為主。在藥物的選擇上，也應該根據不同族群的需求及特性，制定藥物治療策略，以及搭配合適的心理治療。

伍、參考資料

1. 錢叙芝。憂鬱症的藥物治療。Available at

<https://epaper.ntuh.gov.tw/health/201109/pdf/%E6%86%82%E9%AC%B1%E7%97%87%E7%9>

- A%84%E8%97%A5%E7%89%A9%E6%B2%BB%E7%99%82.pdf. Assessed 05/2021.
2. WHO : Depression and Other Common Mental Disorders. Available at <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>. Assessed 05/2021.
 3. 臺灣憂鬱症防治協會：臺灣憂鬱症就醫現狀與問題。 Available at <http://www.depression.org.tw/knowledge/info.asp?/71.html>. Assessed 05/2021.
 4. 衛生福利部統計處：抗憂鬱藥物使用人數。 Available at <https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-1720-113-xCat-1-2-20.html>. Assessed 05/2021.
 5. 臺灣憂鬱症防治協會：自殺與憂鬱。 Available at <http://www.depression.org.tw/knowledge/info.asp?/34.html>. Assessed 05/2021.
 6. 蘇宗偉、李明濱。憂鬱症生理病因之“神經可塑性”假說。北市醫學雜誌。2015; 2(2) : 121-131.
 7. 薛文傑、葉佳祐、顏銘漢、林可寰、陳菊珍、徐玉英。淺談抗憂鬱劑之治療。家庭醫學與基層醫療。2009; 24(5) : 160-166.
 8. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria(R) for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2019; 67(4) : 674-694.
 9. UpToDate: Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs): Pharmacology, administration, safety, and side effects. Available at https://www.uptodate.com/contents/monoamine-oxidase-inhibitors-maois-pharmacology-administration-safety-and-side-effects?search=antidepressants%20maoi&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3902144035. Assessed 06/2021.
 - 10.衛生福利部食品藥物管理署：Vortioxetine 核准仿單。 Available at <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=52026996>. Assessed 05/2021.
 - 11.Micromedex : Vortioxetine Hydrobromide. Available at https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/798432/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/EEAA9A/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Vortioxetine&UserSearchTerm=Vortioxetine&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#. Assessed 05/2021.
 12. Brintellix (vortioxetine) Renamed Trintellix (vortioxetine) in U.S. to Avoid Name Confusion. Available at <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2016/brintellix-vortioxetine-renamed-trintellix-vortioxetine-in-u.s.-to-avoid-name-confusion/>. Assessed 05/2021.
 13. UpToDate: Atypical antidepressants: Pharmacology, administration, and side effects. Available at https://www.uptodate.com/contents/atypical-antidepressants-pharmacology-administration-and-side-effects?search=Agomelatine%20§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H20531439&source=machineLearning&selectedTitle=1~18&display_rank=1#H20531439. Assessed 06/2021.

14. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV. Available at <https://cdn.website-editor.net/30f11123991548a0af708722d458e476/files/uploaded/DSM%2520V.pdf>. Assessed 06/2021.
15. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts. Available at <https://www.apa.org/depression-guideline>. Assessed 06/2021.
16. UpToDate: Pediatric unipolar depression and pharmacotherapy: Choosing a medication. Available at https://www.uptodate.com/contents/pediatric-unipolar-depression-and-pharmacotherapy-choosing-a-medication?search=depression%20children&topicRef=1231&source=see_link#H359893. Assessed 06/2021.
17. Brent D, Emslie G, Clarke G, et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial. *JAMA*, 2008;299(8): 901-913.
18. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9665): 746-58.
19. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2011;155(11): 772-85.
20. UpToDate: Diagnosis and management of late-life unipolar depression. Available at https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-management-of-late-life-unipolar-depression?search=geriatric%20depression&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H27. Assessed 06/2021.
21. UpToDate: Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. Available at https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment?search=antidepressants&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2. Assessed 06/2021.

表一、抗憂鬱藥物常用藥物機轉及副作用^{7,21}

藥物	常用劑量 (mg/day)	副作用							
		抗膽鹼	嗜睡	失眠/躁動	姿勢性低血壓	QT 延長	腸胃道反應	體重上升	性功能障礙
選擇性血清素再回收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)									
Citalopram	20-40	0	0	1+	1+	3+	1+	1+	3+
Escitalopram	10-20	0	0	1+	1+	2+	1+	1+	3+
Fluoxetine	20-60	0	0	2+	1+	1+	1+	0	3+
Fluvoxamine	50-200	0	1+	1+	1+	1+	1+	1+	3+
Fluvoxamine CR	100-200	0	1+	1+	1+	1+	1+	1+	3+
Paroxetine	20-40	1+	1+	1+	2+	0-1+	1+	2+	4+
Paroxetine CR	25-25	1+	1+	1+	2+	0-1+	1+	2+	4+
Sertraline	50-200	0	0	2+	1+	1-2+	2+	1+	3+
血清素與正腎上腺素再回收抑制劑(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)									
Duloxetine	30-60	0	0	1+	0	0	2+	0 - 1+	1+
Milnacipran	12.5-200	0	1+	0	0	0	2+	0	1+
Venlafaxine	37.5-375	0	1+	1+	0	1-2+	2+	0 - 1+	3+
Venlafaxine XR	35.7-225	0	1+	1+	0	1-2+	2+	0 - 1+	3+
三環類抗憂鬱劑(tricyclic antidepressants, TCAs)									
Amitriptyline	25-300	4+	4+	0+	3+	1-2+	1+	4+	3-4+
Clomipramine	20-250	4+	4+	1+	2+	3+	1+	4+	4+
Desipramine	25-300	1+	2+	1+	2+	1-2+	0	1+	ND
Doxepin	25-300	3+	3+	0	2+	3+	0	4+	3+
Imipramine	25-300	3+	3+	1+	4+	3+	1+	4+	3+
Maprotiline	25-225	2+	3+	0	2+	1+	0	2+	ND
Nortriptyline	25-150	2+	2+	0	1+	1-2+	0	1+	ND
褪黑激素促效劑(melatonergic antidepressants)									
Agomelatine	25-50	0	1+	1+	0	0	1+	0	0-1+
正腎上腺素及多巴胺回收抑制劑(norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors, NDRI)									
Bupropion	200-300	0	0	2+	0	1+	1+	0	0
Bupropion SR	150-300	0	0	1+	0	1+	1+	0	0
Bupropion XL	150-300	0	0	1+	0	1+	1+	0	0
正腎上腺素和專一性血清素抗憂鬱劑(noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, NaSSA)									
Mirtazapine	15-45	1+	4+	0	0	1+	0	4+	1+
血清素調節劑(serotonin modulators)									
Trazodone	100-400	0	4+	0	1+ (hypnotic dose) 、	1-2+	1+ (hypnotic dose) 、	0 (hypnotic dose) 、	1+

藥物	常用劑量 (mg/day)	副作用							
		抗膽鹼	嗜睡	失眠/躁動	姿勢性低血壓	QT 延長	腸胃道反應	體重上升	性功能障礙
					3+ (antidepressant dose)		3+ (antidepressant dose)	1+ (antidepressant dose)	
Vortioxetine	10-20	0	0	0	0	0	3+	0	1+
單胺氧化酶抑制劑(monoamine oxidase inhibitor, MAOIs)									
Selegiline transdermal	6-12/24hr patch	1+	0	1+	1+	0	1+	2+	4+

附註：0=none, 1+=slight, 2+=low, 3+=moderate, 4+=high, ND=inadequate data

使用娛樂性笑氣引起之中毒症狀與臨床治療藥物探討

撰稿:何芸藥師;校稿:許馨丰總藥師

壹、前言

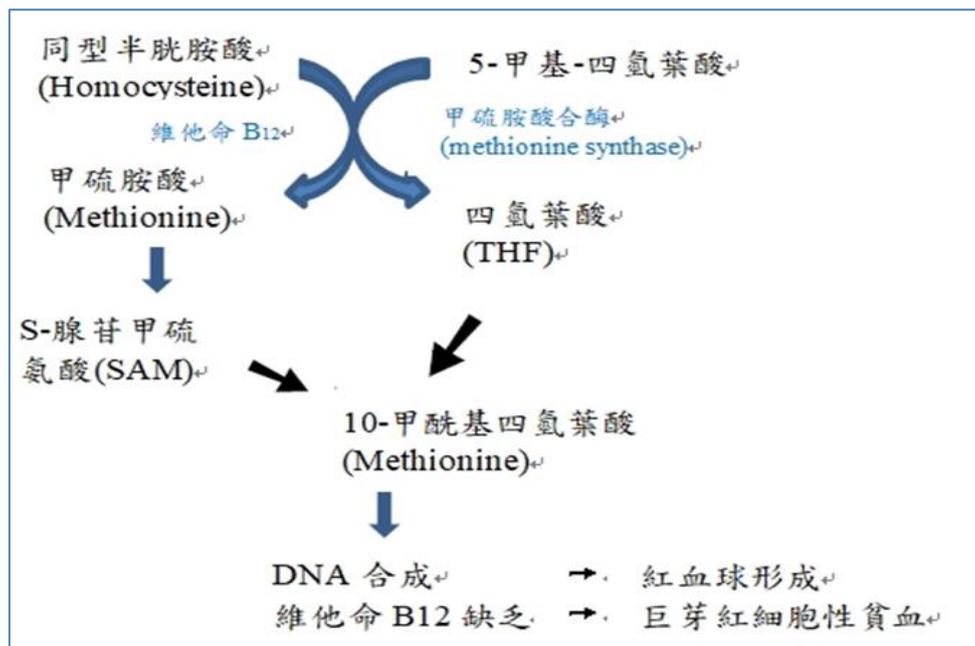
一氧化二氮，也稱為「笑氣」，是一種無色、無刺激性的氣體。在臨床上，被廣泛用作吸入麻醉劑、鎮痛劑和抗焦慮劑。近年來，笑氣的娛樂性濫用變得越來越普遍，尤其是在年輕人和青少年中，但許多人缺乏對於這種藥物可能副作用的認識。笑氣濫用會造成許多人體系統，尤其是神經系統的傷害，但笑氣毒性的確切機轉仍存在爭議。國內外報導的笑氣濫用導致神經系統傷害的案例越來越多。停止使用笑氣並及時補充維生素 B12 對於良好的預後至關重要。長期濫用、不及時治療，最終會導致不可逆的神經損傷。在本文中討論了笑氣濫用的流行病學、神經毒性機制、臨床表現及治療，以提高藥師們對笑氣暴露風險的認識。

依據衛生福利部 110 年 1 月「藥物濫用案件暨檢驗統計資料」顯示¹，臺灣藥物濫用的趨勢，以學生濫用藥物人數統計分析，109 年 1-12 月份第二級毒品（安非他命、搖頭丸及大麻）的濫用人數為最多，較前一年同期略成長 2.5%；第三級毒品（愷他命、FM2、硝甲西洋）為次之，較前一年同期減少 12.7%。最值得注意的是，其他類物質（包括笑氣）的濫用人數排名第三，比前一年同期增加 1.92 倍，其中笑氣（非毒品物質）濫用人數為 53 人，就佔了全部通報人數將近十分之一，為現今需要重視的議題之一。

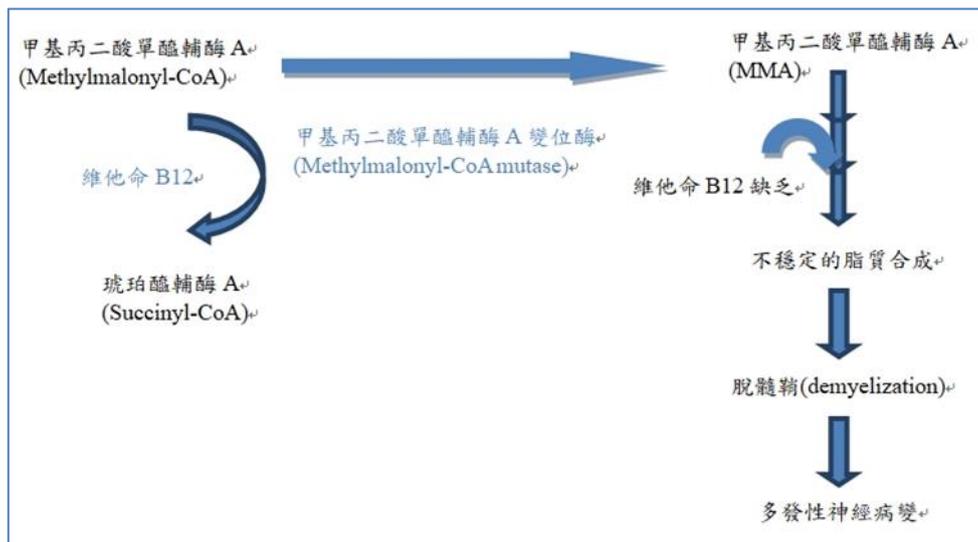
貳、笑氣的作用機轉與毒性影響²

笑氣在誘導麻醉的作用機轉，主要是藉由非競爭性的抑制 NMDA 受體，以抑制興奮性麩胺酸神經傳導（excitatory glutamatergic neurotransmission）。在動物實驗中，笑氣藉由促進腦幹中內源性鴉片（endogenous opioid）的釋放達到鎮痛作用；在人體中，笑氣是透過部分拮抗鴉片受體（opiate receptor antagonists），進而調節脊髓的疼痛處理。

笑氣透過氧化維生素 B12（cobalamine，鈷胺素）的鈷部分，不可逆的使維生素 B12 失去活性，導致功能性的維生素 B12 缺乏。維生素 B12 是甲硫氨酸合成酶（methionine synthase）及 methylmalonyl-CoA mutase 的輔酶，因此維生素 B12 缺乏對生理的影響是雙重的。當維生素 B12 缺乏時，同型半胱氨酸（homocysteine）和 5-甲基-四氫葉酸（5-methyl-THF）產生的四氫葉酸（Tetrahydrofolic acid, THF）和甲硫氨酸（methionine）較少。因此，笑氣引起的維生素 B12 缺乏會透過 DNA 合成受損，導致巨芽紅細胞性貧血（megaloblastic anemia）（圖一）。其次，甲基丙二酸（methylmalonic acid, MMA）的累積透過干擾脂質合成，導致神經發生去髓鞘（demyelization），造成周邊神經病變（圖二）。



圖一、笑氣引起巨芽紅細胞性貧血 (megaloblastic anemia) 之機轉
(資料來源：Jan van Amsterdam et al, 2015)



圖二、笑氣引起周圍神經病變 (peripheral neuropathy) 之機轉
(資料來源：Jan van Amsterdam et al, 2015)

臨床上，發生於周邊神經和頸胸脊髓的脫髓鞘和軸突病變 (axonal lesions)，即是周圍神經病變。初期症狀為四肢麻木，進一步發展為急性下肢麻痺、行為怪異和妄想。這也說明了娛樂性笑氣後的急性精神病可以使用維生素 B12 治療。使用笑氣 2 小時後，DNA 合成就會受到干擾。而 3~4 小時後，肝臟中的甲硫氨酸合酶 (methionine synthase) 活性為零，但經過酶的重新合成可於 3~4 天內恢復。然而，甲硫氨酸合酶的抑制率存在相當大的個體差異，低於 30 分鐘的使用可能是沒有傷害性的。

一些維生素 B12 缺乏的案例發生於在重複使用笑氣三小時內 (50-100 瓶)，或長時間大量使用後。例如，三名年輕人 (18~24 歲) 在娛樂性使用笑氣幾個月後，四肢麻木和雙腿共濟失調 (肌肉協調運動受損) 惡化。經過血液檢驗確定維生素 B12 水平低，診斷為濫用笑氣

導致脊髓退化。另外，也有研究指出因職業接觸笑氣後，對周圍神經系統的影響較小，一項針對 60,000 名牙醫及其助理的問卷調查揭露，高暴露量（10 年每週超過 6 公頃）與刺痛、麻木和虛弱有關。

參、笑氣引起之中毒症狀介紹³

笑氣的危害可分為急性與慢性中毒。急性中毒主要來自窒息缺氧及所產生的併發症。如果吸入來源或成分不明的笑氣，尤其是內含一氧化氮（NO）及笑氣（N₂O），會導致其他急性中毒症狀，包括變性血紅素及化學性肺炎等。在呼吸系統方面，可能引起呼吸困難、胸悶及咳嗽等症狀。心臟血管系統可能因吸入過量而產生胸痛、胸悶及頭暈等症狀。神經系統方面則可能出現產生焦慮、煩亂、混亂、抽搐、意識不清及昏迷等症狀。

長期暴露濫用笑氣，則可能產生慢性中毒。笑氣對維生素 B12 內鈷原子不可逆的氧化作用，導致維生素 B12 的失去活化，進而影響了許多依賴 B12 酵素的作用。除此之外，笑氣會干擾突觸間神經傳導物質的傳遞，長期使用可能會產生神經心理障礙。而笑氣所引起的慢性中毒，症狀可分為骨髓抑制、神經系統傷害及致畸胎及生殖毒性三方面。受到骨髓抑制的影響，容易造成反覆性的感染、出血、眩暈及頭昏等症狀。長期暴露笑氣會導致神經系統傷害而產生中樞及周邊神經病變，造成步態不穩及認知功能障礙等。另外，也會導致畸胎及生殖毒性造成精子減少、自發性流產，出現肋骨及脊椎骨缺損或增加死產機會等。臨床症狀包括初期因低血氧的代償而使病患呼吸加速，若病況持續惡化，會因呼吸中樞受到抑制而導致呼吸過緩，甚至停止；心臟肌肉也會因為長期缺氧，導致嚴重的心肌梗塞和心搏停止。若產生周邊神經病變，臨床症狀包括末梢感覺異常或喪失、肌肉萎縮、肌腱反射減弱或消失（表二）。

表二、笑氣引起之中毒症狀

急性中毒	呼吸系統	呼吸困難、胸悶及咳嗽等症狀。
	心臟血管系統	胸痛、胸悶及頭暈等症狀。
	神經系統	焦慮、煩亂、混亂、抽搐、意識不清及昏迷等症狀。
慢性中毒	血液系統	骨髓抑制容易造成反覆性的感染、容易出血、眩暈及頭昏等症狀。
	神經系統	中樞及周邊神經病變，造成步態不穩及認知功能障礙等。
	生殖系統	畸胎及生殖毒性造成精子減少、自發性流產，出現肋骨及脊椎骨缺損或增加死產機會。

肆、濫用笑氣之臨床治療藥物⁴

對於濫用笑氣造成的傷害，目前尚無明確的治療指引或建議。停用笑氣是第一步，而後續主要的治療方案為補充維生素 B12。

過去的經驗作法會以 1000 μg 維生素 B12 透過肌肉注射給藥。通常完整的治療會從密集給藥開始，接著轉換到較不密集的維持給藥，但持續時間或間隔往往差異很大。一種治療方法是在第一週進行每天或每隔一天 1000 μg 氰鈷胺素（一種維生素 B12）的肌肉注射，接著

每週一次持續 4 到 8 週，然後每月一次。而高劑量（1000 至 2000 微克）口服維生素 B12 的成效和安全性，與肌肉注射維生素 B12 相似，並且越來越受重視。補充維生素 B12 後，血液系統反應迅速，網織紅細胞數量將在 1 週內增加，巨紅血球貧血可在 6-8 週內得到緩解；大部分神經症狀可明顯改善，及時補充維生素 B12 後，影像學病變可完全消失。然而，一些患者可能患有永久性神經功能缺損，尤其是持續使用笑氣的患者，最常見的後遺症是感覺障礙和疲勞。

一般在維生素 B12 剛開始給藥期間，由於鈷胺素複雜的代謝路徑暫時失衡，神經系統症狀可能會暫時惡化，一些研究提出口服 methionine 也可能是一種有效的治療方法。笑氣中毒本身會導致神經功能障礙，而維生素 B12 置換對患有笑氣引起的脊髓神經病變可能無效，但在用 methylprednisolone 治療後症狀逐漸改善。葉酸的腸胃外給藥也有助於恢復 methionine 合成，以治療周圍神經病變和巨幼細胞瘤。其他因素，如年齡較小、沒有貧血和早期治療，也有助於獲得良好的治療效果（表二）。

表二、藥物治療的使用時機

藥物	使用方式與用途
口服維生素 B ₁₂	1. 以高劑量為主（1000 至 2000 μg）。 2. 用於緩解巨紅血球貧血。 3. 用於改善大部分神經症狀。
肌肉注射維生素 B ₁₂	第一週進行每天或每隔一天 1000 μg 氰鈷胺素（一種維生素 B12）的肌肉注射，接著每週一次，持續 4 到 8 週，然後每月一次。
Methionine	1. 提供甲硫氨酸合酶(methionine synthase)反應產物的直接來源，可以加速恢復。 2. 鈷胺素複雜的代謝路徑暫時失衡，神經系統症狀可能會暫時惡化。
Methylprednisolone	用於改善脊髓神經病變。
葉酸	用於治療周圍神經病變和巨幼細胞瘤。

伍、結論

近兩年的笑氣濫用案例導致神經系統傷害越來越多，尤其是 14~19 歲之青少年。停止使用娛樂性濫用笑氣並及時補充維生素 B12 對於良好的預後至關重要；而長期濫用、不及時治療，最終會導致不可逆的神經損傷。行政院環保署於 109 年 10 月 30 日公告「笑氣」為第一個列管關注化學物質，將工業用笑氣納入「毒性及關注化學物質管理法」管制⁵，要求製造、輸入、販賣、使用及貯存業者應取得核可文件、申報運作紀錄外，同時禁止於網購平臺交易。醫療用、食品用則由食藥署依權責辦理，若查緝發現民眾未取得核可持有笑氣，依毒管法第 61 條可處新臺幣 3 萬元到 30 萬元罰鍰。然而除了現行法規管理外，相關單位也應在藥物濫用防制的議題上，落實強化高風險族群對於笑氣的認識。

陸、參考資料

- 1.衛生福利部 109 年 1-12 月「藥物濫用案件暨檢驗統計資料」。Available at <https://antidrug.moj.gov.tw/cp-89-6934-2.html> Accessed 06/2021.
- 2.Jan VA, Ton N, Wimvan DB. Recreational nitrous oxide use: Prevalence and risks. Regul Toxicol Pharmacology. 2015; 73(3) :790-6.
3. 林純吉醫師。笑氣(Nitrous oxide)與其他麻醉性氣體引起之中毒及其續發症 第三版。 Available at <https://tmsc.osha.gov.tw/upfiles/DF6/a1453190350.pdf> Accessed 06/2021.
4. Yuanyuan X, Lei L, Xiaotong M, et al. Recreational Nitrous Oxide Abuse: Prevalence, Neurotoxicity, and Treatment. Neurotoxicity Research. 2021; 39 : 975-985.
5. 公告一氧化二氮(笑氣)為關注化學物質管制問答集。行政院環境保護署毒物及化學物質局。 Available at <https://www.tcsb.gov.tw/dl-2422-0527bd6abd01424683272b5ee8e590c2.html>. Accessed 06/2021.