

國立交通大學

生物資訊及系統生物研究所

碩士論文

精神分裂症與慢性腎臟病之關聯性

Association between schizophrenia and  
chronic kidney disease

研究生：郭宇清

指導教授：何信瑩 教授

中華民國一百零二年七月

精神分裂症與慢性腎臟病之關聯性  
Association between schizophrenia and  
chronic kidney disease

研究生：郭宇清

Student : Yu-Ching Kuo

指導教授：何信瑩

Advisor : Shinn-Ying Ho

國立交通大學  
生物資訊及系統生物研究所  
碩士論文

A Thesis Submitted to Institute of Bioinformatics and  
Systems Biology Department of Biological Science  
National Chiao Tung University  
in partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master in  
Bioinformatics

July 2013

Hsinchu, Taiwan, Republic of China

中華民國一百零二年七月

# 精神分裂症與慢性腎臟病之關聯性

學生：郭宇清

指導教授：何信瑩

國立交通大學生物資訊及系統生物研究所碩士班

## 摘要

精神分裂症的病患經歷精神和身體機能逐漸衰弱的過程，且因長期服用抗精神病藥物，會導致高血壓、糖尿病、腦中風等代謝症候群的伴隨，這些都是國人高盛行率之慢性疾病。另一方面，慢性腎臟病是全球性的挑戰與負擔，台灣約有 12% 的人口患有慢性腎臟病，由於慢性腎臟病早期不易被發現，精神分裂症病患又因長期服用藥物，增加腎臟代謝的負擔，本研究希望能探討其中之關聯性，達到早期預防之效果。

本研究使用台灣全民健康保險研究百萬歸人檔資料庫之資料，找出 2003-2007 初次罹患精神分裂症病患，並濾除 2000-2002 年有精神分裂症和慢性腎臟病診斷之病患，以及年齡小於 18 歲的病患。最後本研究中包含 2338 位精神分裂症病患，以及符合相對應年紀、性別族群之三倍 7014 位無精神分裂症族群，追蹤三年記錄慢性腎臟病診斷、抗精神病藥物使用情況、以及慢性腎臟病共病罹患情形。以多變量 Cox 迴歸以及羅吉斯迴歸分析，依變項為有無罹患慢性腎臟病，自變項調整性別、年紀族群、所得收入、都市化程度、居住地域、糖尿病、高血壓、高血脂、肥胖症、心臟病和有無服用抗精神病藥物等一系列存活分析方式來探究兩疾病之關聯性。

結果發現，有精神分裂症的病患有較高的風險罹患慢性腎臟病，調整風險比為 1.33，95% 信賴區間為 1.10-1.61，p-value 為 0.004，達到統計上顯著相關差異，可見精神分裂症有較高的風險罹患慢性腎臟病。進一步分析十七種典型和非典型抗精神病藥物服用情況，發現精神分裂症病患其服用抗精神病藥物，與之後罹患慢性腎臟病的勝算無統計上顯著相關(典型抗精神病藥物罹患慢性腎臟病調整勝算比為 1.47，95% 信賴區間為 0.86-2.53，p-value 為 0.159；非典型抗精神病藥物罹患慢性腎臟病勝算比為 1.53，95% 信賴區間為 0.92-2.55，p-value 為 0.104)。而近年來有文獻指出精神分裂症病患因服用抗精神病藥物有較高風險罹患糖尿病、高血壓、高血脂、心臟病等代謝症候群，是否因此因素而後罹患慢性腎臟病，將有待進一步臨床實驗驗證。

本研究發現精神分裂症病患會顯著增加罹患慢性腎臟病之風險，並進一步探討其關連性。研究此巨量資料使用一系列流行病學統計模型方法探討精神分裂症與慢性腎臟病之關聯性，由於健保資料庫規模龐大，資料處理分析複雜，相信本研究的統計分析模型與流程也能夠應用於其他探討疾病因果關係的相關議題上。

關鍵字：精神分裂症、慢性腎臟病、抗精神病藥物、健保資料庫

# Association between schizophrenia and chronic kidney disease

Student : Yu-Ching Kuo

Advisor : Dr. Shinn-Ying Ho

Department of Bioinformatics College of Biological Science and Technology  
National Chiao Tung University

## Abstract

Schizophrenia patients experience mental and physical function weakened in the process, and because use of antipsychotics, may cause hypertension, diabetes, stroke and other and other associated metabolic syndrome, these chronic diseases are high prevalence in Taiwan. The burden of chronic kidney disease (CKD) is a global challenge. 12% of population in Taiwan suffer from CKD, due to CKD is not easy to find, and because of schizophrenia patients use long-term medication, increasing the burden of renal metabolism, this study aim to find the association between schizophrenia and chronic kidney disease, hoping to achieve the effect of early prevention.

This study uses the Taiwan National Health Insurance Research Database 1 million data. From 2003 to 2007, we identified newly diagnosed schizophrenia patients, including 2338 patients with schizophrenia and 7014 sex and age group matched three times were selected for comparison without schizophrenia, two cohorts were followed up three years, and the diagnosis of CKD, antipsychotics, and comorbidity were observed. In multivariate cox regression and logistic regression analysis, dependent variable is with or without CKD, independent variables are sex, age group, monthly income, urbanization level, geographic location, diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, obesity, heart disease, and antipsychotics use, a series of above survival analysis methods to explore the association between two diseases.

The results show patients with schizophrenia were have a higher risk of suffering from chronic kidney disease than comparison significantly (HR=1.33, 95% CI=1.10-1.61, P=0.004). Further analysis of 17 kinds of typical and atypical antipsychotics, and found that schizophrenic patients taking antipsychotics and then suffering from CKD with no statistically significant difference (Adjusted odds ratio for typical antipsychotics and then suffering from CKD was 1.47, 95%CI=0.86-2.53, p-value=0.159; adjusted odds ratio for atypical antipsychotics and then suffering from CKD 1.53, 95%CI=0.92-2.55, p-value 0.104). In recent years, the literature indicates that antipsychotics may increases the odds of diabetes, hypertension, hyperlipidemia, and heart disease, whether due to patients take

antipsychotics lead to the comorbidity of CKD, then transform chronic kidney disease finally, further verification maybe prove by clinical trials.

This study to find the patients with schizophrenia will increase the risk of chronic kidney disease significantly. This epidemiological study used a series of statistical modeling to analysis the association between schizophrenia and chronic kidney disease. Because it's the big data in NHIRD, hoping statistical analysis models and processes in this study can also be applied to other related study issues.

Keywords: schizophrenia, chronic kidney disease, antipsychotics, NHIRD



## 誌謝

這本論文的完成，要感謝很多人協助與幫忙，我很幸運也很感恩。宇清是一位數學跨領域到生物資訊所的學生，研究所跨領域的選擇，起初並不如預想順利，感謝 ICLAB 這個大家庭給我學習與增進的機會。

感謝何信瑩老師栽培指導我，願意收一位完全不懂生物領域的學生，並了解學生是數學背景，讓學生從生物統計開始建立基礎與信心，進而學習實驗室的核心技術。感謝老師您給予學生健保資料庫的相關研究題目，指導學生有一個大方向努力，而從中跟著老師學習如何做研究，培養解決問題的能力，以及正確邏輯思考的研究態度。感謝何信瑩老師對學生的指導，在老師您的指導下，學生獲益良多也很開心！

感謝黃慧玲老師對學生的好與栽培，並給予學生磨練並有幫忙合作案的機會，從中學習到很多，團隊合作寶貴的經驗與人際互動的訣竅，老師讓團隊中的每一個人發揮所長，再從中指導和學生討論研究的方向與架構的修正。在課堂上耐心的教導學生程式的概念，指導學生分組努力並發表期刊，這些經驗很寶貴也獲得研究的樂趣，老師教導我們做人做事做研究的道理，真心感謝老師！

感謝陳文亮老師很有耐心的教導完全不懂生物的我，提供生物專業知識給學生，也常提醒學生做研究時的積極態度，積極與努力是學生從老師身上學習到的。感謝李華錦學長，從一進 lab 懵懂無知的我，能快速地進入狀況，幫助學生學習生物統計，學長辛苦了！

本篇論文特別感謝三軍總曾念生醫師，雙和醫院許永和醫師，感謝您們在百忙之中，提供臨床的專業看法與知識，此篇論文才能順利完成。

感謝 ICLAB 實驗室健保團隊劉一帆學長，邱立平助理，柯志錡同學，謝謝你們幫忙給予建議，感謝一帆學長常和我討論統計並激勵我學習統計的慾望與動力，感謝立平助理熱心幫忙撈取資料與幽默談吐能放鬆心情，志錡同學優秀的能力讓我佩服與常自勉自己能更好，蔡明儒學長幽默風趣也很照顧學弟妹，感謝 ICLAB 實驗室的所有成員，謝謝大家的協助與關懷，讓兩年的研究所生涯增添不少樂趣，感謝你們、感謝所有幫助過我的老師，這份感恩我會永遠放在心上。

# 目錄

	頁次
摘要.....	i
Abstract.....	ii
誌謝.....	iv
目錄.....	v
表目錄.....	vii
圖目錄.....	viii
第一章 緒論.....	1
1.1 精神分裂症定義與研究.....	1
1.2 抗精神病藥物定義與研究.....	3
1.3 慢性腎臟病定義與研究.....	5
1.4 研究背景與動機.....	8
1.5 研究目的.....	9
1.6 協助參與人員.....	9
第二章 相關文獻探討整理.....	10
2.1 精神分裂症之文獻探討.....	10
2.2 精神分裂症與慢性腎臟病共病之文獻探討.....	12
2.3 慢性腎臟病之危險因子文獻探討.....	17
第三章 研究設計與分析方法.....	19
3.1 資料來源介紹.....	19
3.2 研究設計流程與研究樣本.....	21
3.3 測量變數說明.....	23
3.3.1 疾病 ICD-9 碼.....	24
3.3.2 抗精神病藥物種類.....	25
3.4 統計分析方法與工具.....	26
第四章 結果分析與討論.....	28
4.1 精神分裂症罹患慢性腎臟病之人口學特質.....	28
4.2 精神分裂症罹患慢性腎臟病之共病分布情形.....	32
4.3 精神分裂症罹患慢性腎臟病之粗風險比.....	33
4.4 精神分裂症罹患慢性腎臟病之調整風險比.....	34
4.5 精神分裂症病患服用抗精神病藥物情況.....	37
4.6 精神分裂症罹患慢性腎臟病之調整藥物風險比.....	41
4.7 精神分裂症病患有無服用典型抗精神病藥物與慢性腎臟病之探討.....	44
4.8 精神分裂症病患有無服用非典型抗精神病藥物與慢性腎臟病之探討.....	48
第五章 結論與展望.....	52



5.1 研究討論與結論.....	52
5.2 研究限制.....	53
5.3 未來展望.....	53
參考文獻.....	54





## 表目錄

表 1 本研究調查之典型抗精神病藥物藥名與副作用 .....	4
表 2 本研究調查之非典型抗精神病藥物藥名與副作用 .....	5
表 3 精神分裂症之後罹患併發症糖尿病文獻整理 .....	12
表 4 精神分裂症之後罹患併發症高血壓文獻整理 .....	13
表 5 精神分裂症之後罹患併發症高血脂文獻整理 .....	14
表 6 精神分裂症之後罹患併發症心臟病文獻整理 .....	14
表 7 精神分裂症之後罹患併發代謝症候群文獻整理 .....	16
表 8 慢性腎臟病危險因子相關文獻整理 .....	17
表 9 本研究之各項測量變數說明 .....	23
表 10 本研究之疾病 ICD-9 碼與病碼參考來源 .....	24
表 11 有無精神分裂症之病患人口學特質人數統計與卡方檢定 .....	31
表 12 有無精神分裂症之病患與慢性腎臟病及共病人數統計與卡方檢定 .....	32
表 13 單變量分析有無精神分裂症其之後罹患慢性腎臟病的粗風險比 .....	33
表 14 多變量分析有無精神分裂症其後罹患慢性腎臟病的調整風險比 .....	34
表 15 2338 位精神分裂症病患之追蹤三年內使用抗精神病藥物情況 .....	38
表 16 808 位單一藥物治療之精神分裂症病患服用藥物之情況 .....	39
表 17 多變量分析有無精神分裂症其後罹患慢性腎臟病的調整藥物風險比 .....	41
表 18 精神分裂症病患有無服用典型抗精神病藥物罹患慢性腎臟病的調整勝算比 .....	44
表 19 精神分裂症有無服用十種典型抗精神病藥物罹患慢性腎臟病的調整勝算比 .....	47
表 20 精神分裂症有無服用非典型抗精神病藥物罹患慢性腎臟病的調整勝算比 ..	48
表 21 精神分裂症有無服用七種非典型抗精神病藥物罹患慢性腎臟病的調整勝算比 .....	51

## 圖目錄

圖 1 MRI 掃描其正常人和精神分裂症腦部照片。	1
圖 2 大腦中的四種多巴胺通路 (DA pathways)。	3
圖 3 慢性腎臟病的五個階段的定義。	6
圖 4 台灣 1990 年至 2008 年透析病患發勝率和盛行率。	7
圖 5 台灣地區慢性腎臟疾病患者防治體系概念圖。	8
圖 6 健保資料庫加密檔串檔變項說明。	20
圖 7 本研究設計資料來源取得概念圖	21
圖 8 本研究設計之實驗組時間軸示意圖	22
圖 9 本研究之研究分析概念圖	22
圖 10 2003-2007 年 2338 位罹患精神分裂症病患依年紀分群之人數長條圖	29
圖 11 2003-2007 年 2338 罹患精神分裂症病患依居住地域分類之人數長條圖	30
圖 12 2003-2007 年 2338 罹患精神分裂症病患依所得收入分類之人數長條圖	30
圖 13 有無精神分裂症之後罹患慢性腎臟病之存活曲線	34
圖 14 有無精神分裂症之後罹患慢性腎臟病之調整後存活曲線	37
圖 15 2003-2007 年精神分裂症用藥情況	38
圖 16 單一藥物治療 323 位使用典型抗精神病藥物之人數百分比圓餅圖	40
圖 17 單一藥物治療 485 位使用非典型抗精神病藥物之人數百分比圓餅圖	40
圖 18 有無精神分裂症之後罹患慢性腎臟病之調整抗精神病藥物後存活曲線	43

# 第一章 緒論

## 1.1 精神分裂症定義與研究

精神分裂症，在 1893 年 Emil. Kraepelin 命名為早發性癡呆(Dementia praecox)，已陪伴人類至少達數千年之久。到二十世紀初，西元 1908 年，瑞士精神科醫師 Eugen Bleuler 首次使用「schizophrenia」一詞[1]，它源自於兩個希臘字的合併，schizo 的意思是分裂或裂開，phren 代表心靈，在希臘原文中解釋為分裂的心靈，指的是有精神分裂症的人與現實分隔脫節，無法分辨現實中的真與假。精神分裂症是一種嚴重衰弱的精神障礙，其特點是思想的干擾、幻聽和嚴重妄想[2]，有時患有精神分裂症的人對現實的生活有正常判斷與自理能力，但在某些時候，病患卻與現實脫節無法照顧自己，連基本的生活方法都無法順利完成。

精神分裂症的盛行率(prevalence)在不同國家的估計範圍從 0.2-2.0%，這些微小差異可能是由於各國精神分裂症定義的不同。每個人的一生中患精神分裂症的相關研究平均估計的風險低於 1%，且男女性發生的機率相等[3]，因為精神分裂症症狀和盛行率在許多不同的文化國家非常相似，因此它被認為是因生物因素(biological factors)強烈影響精神分裂症的發展。大量的文獻證實，精神分裂症和基因遺傳有強烈相關，遺傳學目前無法明確解釋，另外也有很多文獻提出患有精神分裂症的人其大腦結構和功能異常的證據[4]。

This image is of 28-year-old identical twins, one with schizophrenia and the other well. It therefore clearly illustrates two points: (1) schizophrenia is a brain disease with measurable structural and functional abnormalities in the brain; and (2) it is not a purely genetic disease, and other biological factors play a role in its etiology.

### SCHIZOPHRENIA IN IDENTICAL TWINS



Photo courtesy of Drs. E. Fuller Torrey and Daniel Weinberger.

MRI scans of 28-year-old male identical twins showing the enlarged brain ventricles in the twin with schizophrenia (right) compared to his well brother (left).

圖 1 MRI 掃描其正常人和精神分裂症腦部照片

圖片來源：Physiopedia，<http://www.physio-pedia.com/Schizophrenia>。

圖片說明：MRI 腦部掃描一對 28 歲的同卵雙胞胎兄弟，發現有精神分裂症的病患(右圖)其腦室有擴張的情形，健康的人(左圖)其腦室大小較為正常。

在相關研究論文中，已有對於精神分裂症病患的臨床上的診斷標準，在一個月內若有以下兩個以上的症狀，即判定有精神分裂症[5]。

1. 妄想(Delusions)：

精神分裂症的病患普遍都有這個症狀，妄想誇張的想法、奇異而錯誤的信念，有一些不真實的害怕或是猜疑，覺得某人試圖要捉他，這些信念對於精神分裂症患者而言十分真實，但卻沒有真的發生。

2. 幻聽、幻覺(Hallucinations):

幻聽是最常見的類型，目前 80%患有精神分裂症兒童有幻聽的症狀[6]，某部分的病患也有視覺、觸覺、味覺、嗅覺.....等幻覺。這些幻覺讓精神分裂症的病患感到壓迫而且不適[3]。

3. 雜亂無章的講話(Disorganized speech)：

精神分裂症病患其思考或談話缺乏組織，談話不帶有任何意義，通常醫師以病患談話時是否缺乏組織來衡量病患在思考上是否出現異常。有些精神分裂症的病患很少說話，或是講話嚴重缺乏邏輯，經常突然改變話題。患有精神分裂症的人的平均智商大約是 80-85，幾乎不會有成長或進步的空間[7]。

4. 緊張症行為(Catatonic behavior)：

好發年齡在 15 歲至 25 歲，這類精神分裂症病患容易緊張、臉部沒有表情、行動遲緩呈現靜呆狀態，保持自己的身體以一種奇特的姿勢，或者刻意模仿周圍其他人的行為，稱為蠟曲現象 (waxy flexibility)，指的就是病患的肢體可以被其他人隨意的變換成不同的姿勢位置，然後像蠟像般維持在同一姿勢很長的一段時間。

5. 負面症狀(Negative symptoms)：

因為怪異的舉止行為，導致缺乏目標導向的行為，缺乏情感、動力，無法找到樂趣的活動，並且個性遲鈍沒活力，沒有動機與衝勁。有些有精神分裂症的病患，個人衛生習慣很差。因為出現異常的舉止行為，導致社交能力的喪失，以及缺乏情緒起伏與情感的表達能力。

患有精神分裂症的病患會經歷精神和身體機能逐漸衰弱的過程，隨著時間的推移日漸嚴重，因此判定是精神疾病的一部分。罹患精神分裂症後，可能會有一些併發症伴隨，例如：憂鬱症[3]、糖尿病(可能與使用藥物有關) [8]、注意力缺乏或過動症(兒童較多) [6].....等，而且 50%的人患有精神分裂症有自殺未遂的紀錄[3]。



## 1.2 抗精神病藥物定義與研究

精神分裂症是一種慢性思考異常，而呈現不同的異常的精神症狀表現，通常患者的功能會逐步退化，而抗精神病藥物對於其急性精神症狀的治療和預防再發是最為有效，可排除或降低精神分裂症的症狀。對於精神分裂症病患而言，服用抗精神病藥物為標準治療方法，通常建議在第一次診斷有精神分裂症後，開始服用藥物至少一年最為有效[9]。治療精神疾病的藥劑統稱「antipsychotics」，歷史上第一個抗精神病劑是 Chlorpromazine，發表於 1950 年，自當時起至 1990 年代以前有許多抗精神病劑被合成及上市，這些抗精神病藥物的主要治療效果為控制精神病症狀，減緩其不當的情緒行為，這類藥物統稱為典型抗精神病劑(typical antipsychotics)，這些藥物為治療精神分裂症提供了很好的療效，但容易造成椎體外徑症候群(EPS, extra-pyramidal symptoms)的副作用[10]，經由阻斷中腦邊緣多巴胺通路(DA pathways)的 dopamine D2 受體，而降低了精神病之正性症狀(positive symptoms)，如：幻覺、妄想、怪異行為，然而，也阻斷了於 nigrostriatal 黑質紋狀體多巴胺通路的 D2 受體，而產生了運動方面的副作用。如：偽巴金森氏症(pseudoparkinsonium)和遲發性不自主運動(tardive dyskinesia)。

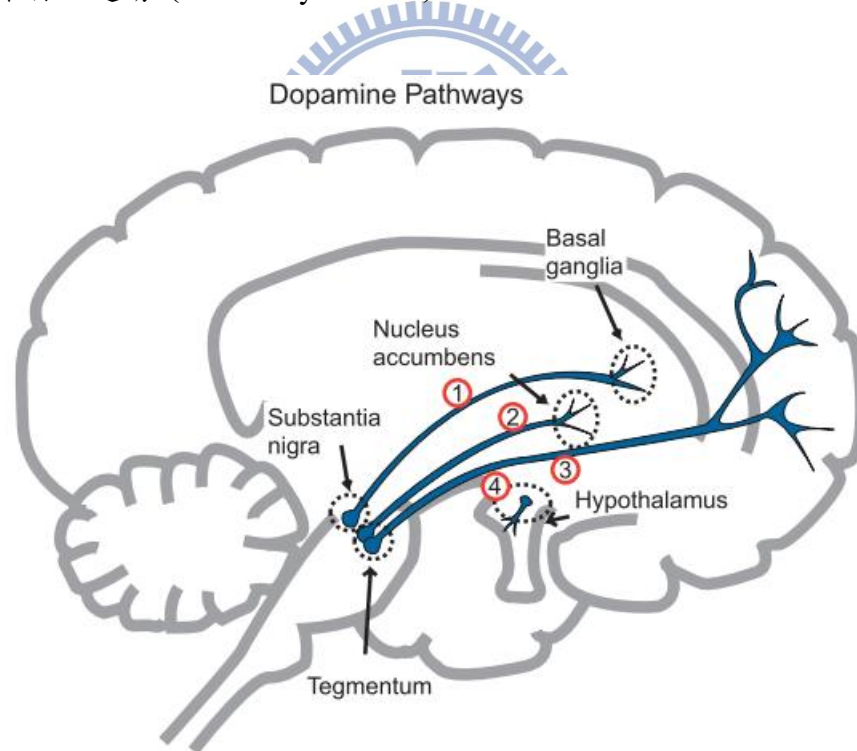


圖 2 大腦中的四種多巴胺通路 (DA pathways)

圖片來源：Stephen M. Stahl 在 2003 發表文獻所繪[11]。

圖片說明：The pathways are (1) the nigrostriatal pathway, (2) the mesolimbic pathway, (3) the mesocortical pathway, and (4) the tuberoinfundibular pathway。

病患通常依過去使用典型抗精神病藥物的經驗及對副作用的耐受度，選擇適合的藥物，但副作用的不適感，常會造成患者中斷服藥而再次發病。

因服用典型抗精神病劑而導致多巴胺阻斷引起的副作用如下：

1. 錐體外徑路症候群[12]：  
如頭、頸不自主傾斜、四肢僵硬，手顫抖，表情較呆滯……等現象。
2. 自主神經系統副作用[13]：  
姿勢性低血壓、口乾、便秘、視力較模糊、排尿困難……等現象。
3. 其他副作用[14]：  
部份病患可能會有過敏，體重增加或月經延遲或停止……等現象。

1990 年代以後上市者屬於非典型抗精神病劑(atypical antipsychotics)，它們與典型抗精神病藥物最大的區別在於錐體外徑症候副作用族群較少，且除了可以控制精神病症狀以外，對於精神分裂症患者常見之負性症狀及認知功能缺陷，可以依據其不同的症狀分別給予不同的藥物，而且不會有成癮性，這些藥物皆不會使這個疾病痊癒，但是能減輕症狀[15]。

無論是典型或非典型抗精神病藥物，在生物機制上會封鎖多巴胺通路，特別是 D2 受體[16]，這樣的機制作用，會產生一些負面影響。例如：錐體束外症狀的危險性增加、催乳素升高[17]、體重增加[18, 19]、高血脂[19, 20]、胰島素的抗藥性[21, 22]。此外，服用非典型抗精神病藥物的病人，會增加產生不良的代謝症候群[10, 23]以及第二型糖尿病的發生[24-26]。進一步研究指出，老年患者使用非典型抗精神病藥物增加 1.6-1.7 倍的死亡風險，原因來自於心臟猝死和腦血管意外[27]。以下，根據本研究所蒐集到抗精神分裂症藥物以及相關副作用整理資訊如下[7, 28]。

表 1 本研究調查之典型抗精神病藥物藥名與副作用

藥名	副作用
Chlorpromazin	噁心、頭暈、神經過敏、口乾、食慾不振
Clopentixol	口乾、調節障礙、便秘、心動過速、姿勢性低血壓和眩暈
Clothiapine	血壓下降、心悸亢進、肝障礙、強度之肌僵硬、頻脈、發汗、持續高熱、意識障礙、呼吸困難、
Flupentixol	錐體外徑症狀群、暈眩、失眠、不安、唾液增加、噁心、口乾、體重增加、疲勞
Haloperidol	失眠、口乾、胃腸不適、便秘
Loxapine	體重減少或增加、視力模糊、口乾、頭暈、失眠
Pimozide	嗜睡、肢體麻木
Sulpiride	遲發性運動困難症
Thioridazine	頭昏眼花、疲倦、腹瀉、頭痛、口乾、食慾改變
Trifluoperazine	輕度躁動、失眠、頭痛、食慾不振

表 2 本研究調查之非典型抗精神病藥物藥名與副作用

藥名	副作用
Amisulpride	心跳變慢、低血壓、姿勢性低血壓
Aripiprazole	頭暈、嗜睡、頭痛、嘔吐
Clozapine	呼吸短促、肌肉僵硬、肢體麻木、癲癇發作、胸痛、噁心
Olanzapine	疼痛、發紅、腫脹注射部位、頭暈、嗜睡
Quetiapine	肚子痛、鼻塞、便秘、頭暈、體重增加
Risperidone	發燒、肌肉僵硬、煩躁、吞嚥困難、昏厥
Zotepine	嗜睡、無力倦怠感、失眠、口渴、便秘、暈眩

一般來講，抗精神病藥物的安全性極高，除了少數特異體質個案外，大多無重大副作用產生。上述所列舉之主要副作用，通常對身體並不至於造成明顯傷害，只要在劑量上加以適當調整，或針對其副作用給予適當的抗副作用藥物即可減輕或消除。

### 1.3 慢性腎臟病定義與研究

根據國民健康局在民國 99 年發行的慢性腎臟病防治手冊，全台近 250 萬人（占 11.9%）罹患慢性腎臟病，全台近 6.4% 的人罹患第 3 至 5 期慢性腎臟病，但只有不到 10% 的人知道自己有腎臟病。而根據行政院衛生署所作的最新統計，在民國 99 年，有 4,105 名國人死於腎炎、腎病症候群及腎病變，於該年度國人十大死因中名列第十名。慢性腎臟病是一個漸進甚至永久喪失腎功能的惡化病症，依其根據腎臟損害嚴重程度有五個階段，抑或是有些臨床診斷的標記，例如：持續性蛋白尿、尿中的沉澱物異常、血液和尿液的化學異常……等 [29]。慢性腎臟病的定義為經診斷檢查，證實腎臟結構（病理組織學或影像學檢查）或腎臟功能（血液或尿液檢查）有異常發現，或腎絲球過濾率（GFR）小於每分鐘 60 毫升（cc/min/1.73m<sup>2</sup>）超過 3 個月。

腎臟由於長期的發炎（感染、免疫複合體傷害）、炎症反應、慢性疾病，例如：糖尿病、高血壓的影響，或因尿路阻塞遭受破壞，受損超過三個月，導致其結構或功能產生永久性病變致無法恢復正常，稱為慢性腎臟病。大致可區分為五期。第一期：腎絲球過濾率超過每分鐘 90 毫升但持續有蛋白尿的出現。第二期：腎絲球過濾率每分鐘 60-89 毫升。第三期：腎絲球過濾率每分鐘 30-59 毫升。第四期：腎絲球過濾率每分鐘 15-29 毫升。第五期：腎絲球過濾率小於每分鐘 15 毫升。腎臟功能的惡化，除了會讓患者演變為尿毒症而需長期洗腎透析治療外，更極易發生心血管疾病與造成死亡。



慢性腎臟病的五個階段主要依病人之腎絲球過濾率值(GFR)來判斷，且必需綜合考量年齡、性別及血清肌酸酐(Cr)。慢性腎臟病的五個階段如下表。

Stages of Chronic Kidney Disease (K/DOQI)*		
Stage	Description	GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
1	Kidney damage with normal or ↑GFR	≥ 90
2	Kidney damage with mild ↓GFR	60 - 89
3	Moderate ↓GFR	30 - 59
4	Severe ↓GFR	15 - 29
5	Kidney failure	< 15 (or dialysis)

\*National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI). Clinical practise guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kid Dis. 2003; 42: S1-S201

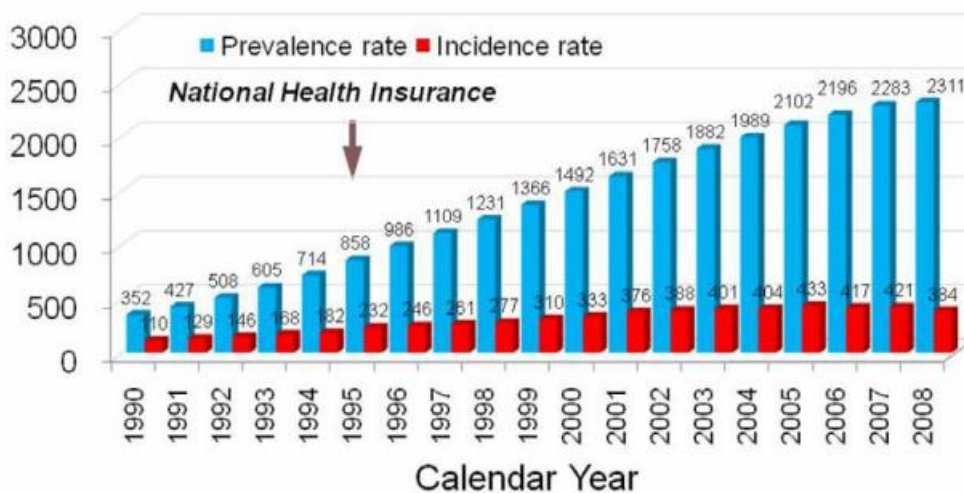
圖 3 慢性腎臟病的五個階段的定義

圖片來源：Andrew S. Levey 在 2002 年發表的 K/DOQI 中所繪製 [30]。

圖片說明：慢性腎臟病一到五個階段其 GFR 的濃度定義。

隨著醫療水準的進步，近年來各國透析病患人數逐年增加。末期腎臟病患者每年龐大的透析醫療費用已成為財務上沉重的負擔，失去健康亦影響生活品質。慢性腎臟病是目前台灣十大死因的第八位。台灣每年約有 6000 名病患需進行透析治療，目前共計有四萬多名透析病患，其盛行率佔 0.15%，近十年間攀升三倍，在全世界的排名上僅次於日本，位居第二位。在全民健保預算方面，健保每年花費大約 250 億新台幣在透析治療的部份，約佔健保總預算的 7.21%，為健保單一給付金額最高的疾病。若再加上每年照顧透析病患之間接花費，則慢性腎臟病對於國家經濟更是一大負擔。所以近幾十年來，預防慢性腎臟病以及找出慢性腎臟病潛在的危險因子刻不容緩，各國多方面跨領域專家想找出預防慢性腎臟病的方法，降低國家經濟的負擔。

## 台灣1990年至2008年透析病患發生率暨盛行率



TSN Renal Registry 1990 ~ 2008

圖 4 台灣 1990 年至 2008 年透析病患發勝率和盛行率

圖片來源：台灣腎臟醫學會所編制慢性腎臟病防治手冊。

圖片說明：台灣 1990 年至 2008 年透析病患發勝率和盛行率有逐年上升最後趨於平緩的情況。

相關文獻指出，酒精的使用是慢性腎臟病的危險因子，並顯著增加腎臟的負擔與病變[31-33]，而糖尿病[34-36]、高血壓[37-40]、高血脂[41-43]、心臟病[44-47]、肥胖症[48-51]也與罹患慢性腎臟病息息相關，甚至已被認為是慢性腎臟病之共病，而不當的生活方式、使用 NSAID 藥物[52]或其他藥物濫用[53, 54]、腎結石[55]、嚼檳榔[56].....等，也都被相關文獻證實會增加罹患慢性腎臟病之風險。

民國 92 年台灣腎臟醫學會訂定當年為腎臟病防治年，成立腎臟病防治委員會，主動建構腎臟疾病整體醫療照護及衛教體系。希望套用預防保健之觀念，加強民眾對腎臟病之認知與察覺，一方面進行上游疾病管控，二方面加強腎臟科醫師對現有腎臟病患之照護品質，並以病程為區分訂定具體目標。健保局於 2011 年即將推出初期慢性腎臟病醫療給付改善方案，腎臟病的預防與治療已連結成一個完整的體系。經過這十多年的努力，台灣慢性腎臟病的防治已有初步的成果，然而若以降低台灣慢性腎臟疾病發生率為最終目標，仍需要跨領域轉家學者以及每個社會上的一分子共同努力。

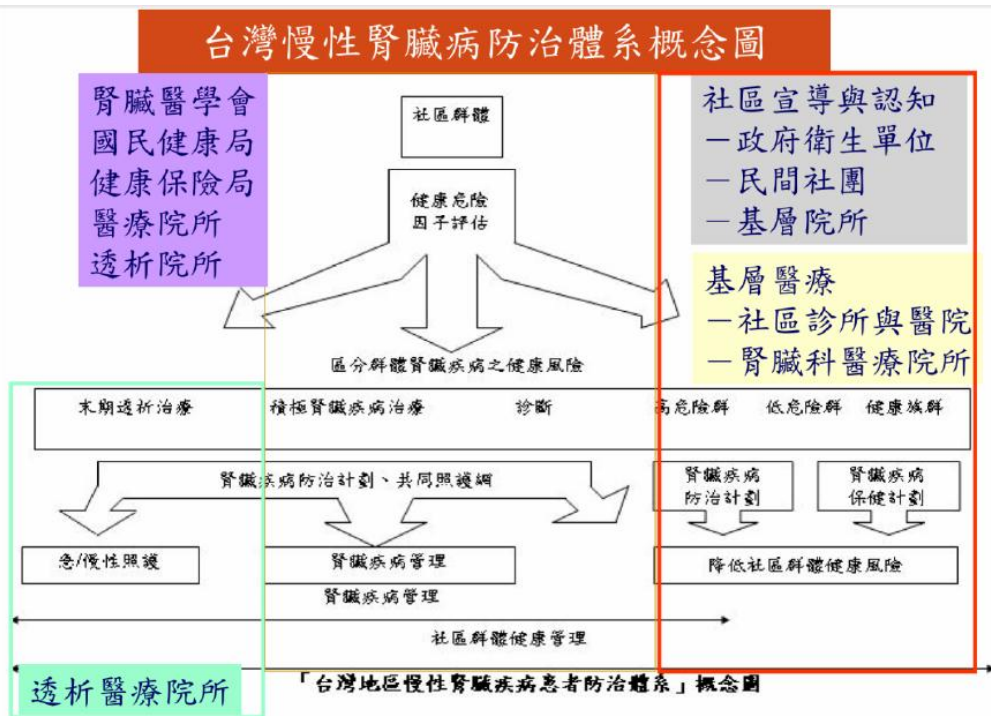


圖 5 台灣地區慢性腎臟疾病患者防治體系概念圖

圖片來源：台灣腎臟醫學會所編制慢性腎臟病防治手冊。

圖片說明：套用預防保健之觀念，加強民眾對腎臟病之認知與察覺，一方面進行上游疾病管控，二方面加強腎臟科醫師對現有腎臟病患之照護品質，並以病程為區分訂定具體目標。

## 1.4 研究背景與動機

精神分裂症是一種慢性且嚴重的精神疾病，需要住院且醫療費用和門診服務利用率高，而我國大約有 0.3-1% 的人口被診斷出患有精神分裂症[57, 58]，精神分裂症可能是由諸多的因素造成，目前醫學家們尚未清楚瞭解造成此疾病的原因。處於現在科技進步的時代，龐大的壓力造成罹患精神疾病的病患日益增加，精神分裂症也為近幾年來被廣泛討論的議題，而抗精神病藥物也成為最常被拿來治療精神分裂症病患的方法，可是無論典型或非典型抗精神病藥物，都已有文獻顯示出其不良的副作用，使得目前有研發更新的抗精神病藥物之可能與籌備。精神分裂症病患服用藥物可能有依賴的心理，這樣長期服用藥物的結果是否有更高的風險罹患慢性腎臟病，為本研究想探討的動機。另外，已有文獻發表，精神分裂症的病患其之後有很高的機率罹患腦中風[59]、糖尿病[60]、心血管疾病[60-65]，甚至造成精神分裂症孕婦有早產兒[66, 67]之現象。

台灣末期腎臟疾病的高發生率與高盛行率是政府與學界必須重視的問題，由於慢性腎臟病非不但會增加病患心臟血管疾病死亡率，更會增加醫療支出與負擔，因此目前已成為世界各國防治的重要疾病。過去衛生署對於高血壓、糖尿病、高血脂等慢性疾病的防治皆投入相當的經費與心力，隨公共衛生醫療照護的發達與國



人平均壽命的延長，許多老年人與慢性病患，如：糖尿病、高血壓患者，在慢性病的後期因腎臟功能持續惡化而至必須接受透析或移植治療。這種治療花費頗大，且非一般無保險照護者所能負擔，但是台灣因有健保制度的支付，病患得以在沒有龐大醫療費用的負擔下繼續以透析療法延續生命，這是近年來台灣透析病患洗腎持續增加的主要原因。

不過，預防甚於治療，精神分裂症和慢性腎臟病皆為需要長期治療之慢性疾病，精神分裂症病患和腎臟病的罹患比一般的族群有些相同的危險因子(risk factors)，包含低教育程度和社經地位以及肥胖，也皆造成國家健保及醫療費用的負擔，精神分裂症病患自理能力不佳，加上長期需要使用抗精神病藥物，可能有較高的機率罹患慢性腎臟病，本研究希望可以找出精神分裂症與慢性腎臟病之關聯性，提供學者或醫生參考並及早預防，降低健保負擔與社會成本。

## 1.5 研究目的

本研究是以國家衛生研究院所提供之台灣全民健康保險資料庫進行分析，並依據國內外參考文獻中所提之相關研究，與流行病學統計分析方式，進而探討精神分裂症罹患慢性腎臟病者人口學特質、共病症情況、典型與非典型抗精神病藥物分析，希望能找出精神分裂症病患與之後罹患慢性腎臟病是否有關，以及其關聯性成因，以下為本研究之研究目的：

1. 探討人口學特質對於精神分裂症有無罹患慢性腎臟病，是否具統計上的顯著相關或差異。
2. 探討慢性腎臟病共病症對於精神分裂症病患有無罹患慢性腎臟病，是否具統計上的顯著相關或差異。
3. 了解精神分裂症病患使用十種典型抗精神病藥物之情形與百分比。
4. 了解精神分裂症病患使用七種非典型抗精神病藥物之情形與百分比。
5. 探討精神分裂症病患有無罹患慢性腎臟病，是否與服用典型和非典型抗精神病藥物有統計上顯著相關。

## 1.6 協助參與人員

本研究為跨領域的議題，其完成過程得幸有老師與同學協助幫忙。何信瑩老師指導論文主要研究架構以及執行方式修改，黃慧玲老師指導論文思考鋪陳方向以及編寫程式的概念，邱立平助理幫忙部分執行資料庫程式的維護和編碼。感謝何信瑩與黃慧玲老師，幫忙學生尋找醫生提供臨床知識，感謝曾念生醫師與許永和醫師，百忙中提供病理專業知識，因為有大家的協助，才能使本研究之想法與分析探討順利完成。

## 第二章 相關文獻探討整理

本研究為跨領域探討疾病因果關係，使用健保資料庫統計分析疾病關聯性，但在進行本研究疾病因果關係之前，因先了解臨床醫學的先備知識，對於精神分裂症、抗精神病藥物以及慢性腎臟病進行相關期刊論文的探討了解，所以以下分別根據精神分裂症及其藥物與慢性腎臟病相關論文分別列出重點探討。

### 2.1 精神分裂症之文獻探討

在 2009 年使用健保資料庫發表的一篇文獻，Prevalence of diabetes in patients with schizophrenia in Taiwan: A population-based National Health Insurance study[68] 內文指出，精神分裂症病患比起一般的族群有較高的糖尿病罹患盛行率，且糖尿病的盛行率在精神分裂症病患族群中約為 8.8% 到 20.9% [69-73]。在診斷精神分裂症後，其使用抗精神病藥物、生活習慣、運動頻率缺乏皆會影響罹患糖尿病的機率 [73]。對於使用精神分裂症藥物方面，已有相關研究證實某些抗精神病藥物種類和糖尿病的罹患有關[74]。以全國人口為基礎的流行病學研究表示，不論新發生或舊有的糖尿病案例，在台灣大於 30 歲的病患約有 10.3% 的糖尿病盛行率，而南部區域的住院的精神分裂症病患其糖尿病盛行率約為 9.8%，但與其它區域的人口糖尿病盛行率並沒有統計上顯著差異[75]。精神分裂症病患和糖尿病的罹患比一般的族群有些相同的危險因子，包含年紀較大的族群、精神病的家族史、低教育程度和社經地位以及肥胖[76]。

有許多流行病學評估精神分裂症的方法，包括實地調查所有案件和案件註冊研究，以評估治療的患病率和發病率[58, 77]，但目前台灣沒有全面的研究，了解精神分裂症患者的糖尿病盛行率。雖然實地調查是最全面的流行病學研究方法，但精神分裂症患病率較低，並且很難在社區找出每個案例。因此，此篇期刊使用健保資料庫以及重大傷病紀錄檔，分析糖尿病的盛行率在精神分裂症的族群中與一般族群中的差異。

在此篇文章發現，一年內的糖尿病盛行率在精神分裂症中為 7.90%，較一般的人口 5.57% 為高，此發現與西方文獻相符合，但是第一次被應用在台灣的健康保險資料庫人口上做研究。在年紀方面，可以發現年紀較低的精神分裂症病患其得糖尿病的比例顯著高於一般人口，此發現也與先前文獻相符合[75, 78]。而精神分裂症患者有較高的糖尿病盛行率，可能與抗精神病藥物有相關[75]。在性別方面，女性若罹患精神分裂症比一般人口其有較高的糖尿病盛行率，一項法國的研究指出，女性精神分裂症病患是一般無病患者的兩倍勝算罹患糖尿病[79]。

總結此篇文獻，在精神分裂症病患中，糖尿病的盛行率偏高其原因可能有三項重點，第一，不論是典型或非典型抗精神病藥物可能會阻礙葡萄糖代謝[80, 81]，導致糖尿病的罹患。第二，因為服用抗精神病藥物而增加胃口導致體重上升，可能也是造成糖尿病的原因[82-84]。第三，精神分裂症病患若有不健康的生活方式也較

易產生糖尿病，例如：抽菸、喝酒、缺乏運動……等，將更有可能產生高血壓以及增加死亡風險[85]。

在 2012 年所發表 The incidence and relative risk of stroke in patients with schizophrenia: A five-year follow-up study[59]內文指出，相較於一般的族群人口，精神分裂症的病患有較高的比例罹患腦中風[86-88]。在過去的二十年間，非典型抗精神病藥物的開發與使用，已被證實會造成人體代謝上的負擔，例如：體重的增加[18]、增加高血脂的罹患[20]和胰島素的抗性[21]。此外，抗精神病藥物的服用，已被發現會導致新陳代謝症候群[20]以及第二型糖尿病[24-26]。老年人若使用二代抗精神病藥物，有 1.6-1.7 倍的風險死亡，主要原因是由於心臟猝死和腦血管意外[27]，Newman 和 Bland 發現精神分裂症有很高的比例會減少 20%的壽命[89]。經過長年的臨床研究以及更多的文獻顯示，有研究學者發現精神分裂症的病患死亡率的差距逐年增加[90]。許多研究顯示，有精神分裂症的病人並且有使用抗精神病藥物，體重較易增加，糖耐量降低並增加得糖尿病的風險[91]，較易罹患中風[92]或過早死亡[91]。Leys et al.發現腦中風和高血壓、糖尿病、高血脂有高相關性[93]，所以列入腦中風共病症探討。

總結此篇文獻，精神分裂症和許多藥物與疾病有高相關性，近年來的文獻指出精神分裂症病患較易罹患糖尿病、高血壓、高血脂和心臟病[94]，此篇文獻之結果與先前研究相符合。而精神分裂症比研究設計之對照組較易罹患腦中風，也和國外的研究一致[86-88]。至於精神分裂症病患服用抗精神疾病藥物之研究，則發現抗精神病藥物會加佳胰島素抵抗的風險，血脂異常、高血壓和中風[21]。然而，在精神分裂症的病患中，女性肥胖的比例高於男性[95]，年經女精神分裂症病患也有較高的風險罹患腦中風。本研究結論認為精神分裂症病患較易罹患腦中風，且可能與抗精神病藥物有關，抗精神病藥物已有國外學者發現其副作用，這些副作用可能導致冠狀動脈心臟病、腦中風、肥胖症等共病[92]。

Diabetes, cardiovascular disease, and health care use in people with and without schizophrenia[60]內文指出，罹患精神分裂症病患比沒有罹患精神分裂症的人，有較高的勝算罹患心血管疾病(勝算比 1.11, 95%信賴區間(0.71-1.73))、糖尿病(勝算比 2.40, 95%信賴區間(1.40-4.12))，但是經過調整人口地域、教育程度、有無酒精使用等相關干擾因子後，有無精神分裂症病患之後罹患心血管疾病或糖尿病，無統計上顯著關係。這篇文獻是來自於加拿大的醫院資料，並加入實際電訪獲得資訊，其較為可惜是在文末明顯指出僅提供統計數據結果分析，並無深入探討其因果關係與疾病關聯性。

Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: does the use of antipsychotics make a difference[66]內文指出，有精神分裂症孕婦，若服用典型抗精神病藥物比沒服用任何抗精神病藥物的孕婦，有較高的勝算產下早產兒。而此篇文獻顯示，服用非典型藥物似乎不會對精神分裂症孕婦的生產結果造成顯著影響，但是，沒有精神分裂症的孕婦比罹患精神分裂症的孕婦(沒服用任何抗精神病藥物)，其胎兒較不會有低體重早產兒以及胎兒小於妊娠年齡(Small for gestational age)的情形發生。



## 2.2 精神分裂症與慢性腎臟病共病之文獻探討

根據所查詢眾多文獻，分別探討精神分裂症、抗精神病藥物以及之後慢性腎臟病共病症之關係。

精神分裂症病患因自我照護能力不佳、不良的生活型態、長期服用抗精神病藥物.....等眾多因素，導致其之後罹患糖尿病，在此列出最近十篇相關期刊發表，大部分是利用國內外病患就醫資料庫統計數據分析，其中有一篇研究則是發現與 TCF7L2 Gene 有關。

表 3 精神分裂症之後罹患併發症糖尿病文獻整理

編號	年分	資料來源	分析方式	其他貢獻	Reference
1	2013	governmental primary healthcare psychiatric centers	統計 迴歸分析	與代謝不良有關	[96]
2	2012	Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness	統計 迴歸分析	與生活型態有關	[97]
3	2012	Hebrew University Medical Center	實驗、統計 分析	與 TCF7L2 Gene 有關	[98]
4	2012	Medical and pharmacy claims data	統計 迴歸分析	與抗精神病藥物有關	[99]
5	2011	University Hospital Birmingham	統計分析	之後可能會導致 Anaemia、COPD 其他共病症	[100]
6	2011	Department of Psychiatry, Hokkaido University Hospital	統計分析	與非典型抗精神病藥物有關	[101]
7	2011	National Health Research Institute in Taiwan	統計分析	與抗精神病藥物有關	[102]
8	2011	National Health Research Institute in Taiwan	統計 迴歸分析	女性、高血壓、高血脂也會增加罹患糖尿病風險	[103]
9	2011	Schizophrenia Center From India	統計 迴歸分析	與肥胖、代謝症候群有關	[104]
10	2010	Administrative data	統計 迴歸分析	與高血糖有關	[105]



精神分裂症病患因自我照護能力不佳、不良的生活型態、長期服用抗精神病藥物.....等眾多因素，導致其之後罹患高血壓，在此列出最近十篇相關期刊發表，大部分是利用國內外病患就醫資料庫統計數據分析，已有兩篇文獻明確指出和 Olanzapine、Risperidone、Haloperidol、Clozapine 藥物有關，而有一篇則是利用精神分裂症腦部影像的異常來分析與高血壓之關係。

表 4 精神分裂症之後罹患併發症高血壓文獻整理

編號	年分	資料來源	分析方式	其他貢獻	Reference
1	2011	腦部影像	Fractional anisotropy、統計分析	精神分裂症其 BMI $\geq$ 25 與罹患高血壓顯著無關	[106]
2	2011	Central Institute of Psychiatry From India	統計分析	與 Olanzapine、Risperidone、Haloperidol 藥物有關	[107]
3	2011	Health Survey	統計分析	與心血管疾病有關	[108]
4	2011	Databases of Taiwan National Health Insurance	統計迴歸分析	與抗精神病藥物有關	[102]
5	2010	Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness study	統計分析	與心血管危險因子有關	[109]
6	2010	National Institute of Mental Health and Neurosciences	統計分析	與抗精神病藥物有關	[110]
7	2007	National Psychosis Registry	統計分析	與抗精神病藥物有關	[111]
8	2006	Danish Psychiatric Central Research Register	統計分析	與心血管共病症有關	[112]
9	2006	Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness	統計分析	與血脂異常症狀有關	[113]
10	2001	Iowa Medicaid program	統計分析	與 Clozapine 藥物有關	[114]

精神分裂症病患因自我照護能力不佳、不良的生活型態、長期服用抗精神病藥物.....等眾多因素，導致其之後罹患高血脂，因找出的文獻不多，在此列出最近四篇相關期刊發表，大部分是利用國內外病患就醫資料庫統計數據分析，已有文獻明確指出和抗精神病 Clozapine 藥物有關。

表 5 精神分裂症之後罹患併發症高血脂文獻整理

編號	年分	資料來源	分析方式	其他貢獻	Reference
1	2012	Databases of Taiwan National Health Insurance	統計迴歸分析	與非典型抗精神病藥物有關	[115]
2	2012	health maintenance organization	統計迴歸分析	與非典型抗精神病藥物有關	[116]
3	2011	Databases of Taiwan National Health Insurance	統計迴歸分析	與抗精神病藥物有關	[102]
4	2001	Iowa Medicaid program	統計分析	與 Clozapine 藥物有關	[114]

精神分裂症病患因自我照護能力不佳、不良的生活型態、長期服用抗精神病藥物.....等眾多因素，導致其之後罹患心臟病，在此列出最近十篇相關期刊發表，大部分是利用病人心臟的跳動頻率其變異分析，也有文獻明確指出和抗精神病 Clozapine 藥物有關。

表 6 精神分裂症之後罹患併發症心臟病文獻整理

編號	年分	資料來源	分析方式	其他貢獻	Reference
1	2013	Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness	統計迴歸分析	與非典型抗精神病藥物有關	[117]
2	2013	Department of Psychiatry and Psychotherapy	deceleration capacity of heart rate、統計分析	與抗精神病藥物有關	[118]
3	2013	Department of Psychiatry in Korea	heart rate variability、統計分析	與 Clozapine 藥物有關	[119]

4	2011	Keimyung University Dongsan Medical Center	heart rate variability、 統計分析	與代謝不良、代謝症候群相關	[120]
5	2011	Psychiatry Department	統計分析	與生活習慣、抗精神病藥物相關	[121]
6	2011	Ethics Committee of the University Hospital Jena In Germany	heart rate variability、 統計分析	與 skin conductance levels(皮膚電流反應)有關	[122]
7	2011	local Ethical Committee	heart rate variability、 統計分析	與 autonomic dysfunction (自主神經異常) 有關	[123]
8	2011	Danish Civil Registration System	統計分析	與生活方式、抽菸有關	[124]
9	2010	Department of Psychiatry	heart rate variability、 統計分析	與 Autonomic nervous system dysfunction、 reduced heart rate variability 有關	[125]
10	2009	Political Science and Institute of Psychiatry	統計分析	與 Aripirazole 有關	[126]

精神分裂症病患因自我照護能力不佳、不良的生活型態、長期服用抗精神病藥物.....等眾多因素，導致其之後併發代謝症候群，因慢性腎臟病也屬於代謝症候群之一，在此列出最近十篇相關期刊發表，大部分是利用國內外病患就醫資料庫統計數據分析，已有文獻明確指出和抗精神病 Clozapine 藥物有關，也無發現精神分裂症與慢性腎臟病相關之研究。

表 7 精神分裂症之後罹患併發代謝症候群文獻整理

編號	年分	資料來源	分析方式	其他貢獻	Reference
1	2013	Institute of Mental Health In Singapore	統計分析	與血壓、腰圍、BMI 有關	[127]
2	2013	University Psychiatric Center Campus Kortenber	臨床試驗、統計分析	與 CNR1 Gene 有關	[128]
3	2013	Department of Psychiatry In Japan	臨床試驗、統計分析	與生活型態有關	[129]
4	2013	Department of Psychiatry In UK	臨床試驗、統計分析	與心血管疾病有關	[130]
5	2013	Institute of Clinical Psychopharmacology	統計迴歸分析	與 Clozapine 藥物有關	[131]
6	2012	psychiatry clinic of a Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, multi-specialty tertiary-care hospital in North India	統計迴歸分析	與高血糖、BMI 值、女性有關	[132]
7	2012	four psychiatric primary healthcare centers in Northern Palestine	統計迴歸分析	與生活型態、高血糖有關	[133]
8	2012	Dongguk University Ilsan Hospital	統計迴歸分析	與非典型藥物有關	[134]
9	2012	four mental institutions (Hospital Bahagia Ulu Kinta, Perak.....)	統計迴歸分析	抗精神病藥物會導致心血管疾病	[135]
10	2012	Manhattan Psychiatric Center, Wards Island	統計迴歸分析	與高密度脂蛋白有關	[136]

## 2.3 慢性腎臟病之危險因子文獻探討

慢性腎臟病不易發覺也不會有明顯的症狀，大部分病人未被診斷，常常發現時腎臟已經嚴重受損需要洗腎，因此了解危害腎功能的危險因子是非常重要的，現今也有許多單位機構在宣導，希望國人能自我檢查外，利用網站、文宣等方式，增加國人對於腎臟及相關疾病之常識。台灣腎臟醫學會於「腎利人生」的網站公佈了易罹患腎臟病的六大高危險群如下：

1. 糖尿病患者：血糖過高會造成血管病變，也會影響腎臟的血流量，進而影響腎功能。
2. 65歲以上老年人：因身體器官較易退化，需格外注意。
3. 高血壓患者：血壓過高會影響腎臟排泄廢物及平衡水分的功能。
4. 有家族腎臟病史者：家族中若有人患腎臟病，則得到腎臟病的機會較高。
5. 痛風患者：血液的尿酸濃度過高時，尿酸會沉聚在腎組織，影響腎功能。
6. 藥物濫用者：長期濫用止痛消炎的藥物，或是標示不清的草藥或偏方，都會影響腎臟的功能。

慢性腎臟病是全世界醫療界共同的負擔，近二十年來，所發表過慢性腎臟病相關多達三千多篇文獻，有大部分是在研究慢性腎臟病的危險因子與生物機制通路，希望達到預防甚於治療的理念。在本研究中，以表格整理列出以發表論文之慢性腎臟病危險因子。

表 8 慢性腎臟病危險因子相關文獻整理

年份	論文標題	危險因子
2012	Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey.[137]	肥胖、糖尿病、高血壓、蛋白尿、年齡、男性、學歷、教育程度、有無吸煙、B型肝炎感染、飲酒、使用腎毒性藥物、尿酸、甘油三酯、低密度脂蛋白膽固醇、高密度脂蛋白膽固醇、肌酸酐
2011	The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease.[138]	糖尿病、男性、年齡、血壓、收縮壓、總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、高密度脂蛋白膽固醇、三酸甘油脂、腎功能狀態、血液透析、血液透析、腹膜透析
2010	Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study.[139]	年齡、婦女、原住民、社會經濟地位、收入低、癌症、腦血管病、充血性心臟衰竭、慢性阻塞性肺病、老年癡呆症、糖尿病、高血壓、癌症轉



		移、輕度肝臟疾病、中度或嚴重的肝臟疾病、心肌梗塞、消化性潰瘍、風濕性
2010	Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis.[140]	地區、平均年齡、男性、黑人比例、吸煙者、心血管疾病、高膽固醇血症、高血壓、糖尿病
2005	Chronic kidney disease: the global challenge.[141]	高血壓、糖尿病、高血脂、肥胖、吸煙、腎功能、心血管疾病、老年人、男性、非洲裔、蛋白尿
2007	Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis.[142]	性別、糖尿病、腎臟病、腎功能、血液透析、心臟病
2008	All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. [143]	年齡、腎小球濾過率、尿蛋白、吸煙、糖尿病、血糖、收縮壓、高血壓、血紅蛋白、貧血、血清總膽固醇、甘油三酯、體重指數、肥胖、中草藥
2010	Early recognition and prevention of chronic kidney disease.[144]	吸煙、飲食、體重、表皮生長因子受體
2011	Diagnosis And Prevention Of Chronic Kidney Allograft Loss.[145]	蛋白尿
2012	Chronic Kidney Disease.[146]	高血壓、糖尿病、肥胖、血壓、血清濃度、膽固醇、身體質量指數、貧血、血脂異常

## 第三章 研究設計與分析方法

本研究欲了解 2003-2007 年初次診斷精神分裂症追蹤三年間之慢性腎臟病罹患情形，並探討不同性別、年齡族群、都市化程度、居住地域、所得收入、慢性腎臟病共病症(糖尿病、高血壓、高血脂、肥胖症、心臟病).....等干擾因子(confounding factors)對於兩疾病關聯的影響。利用全民健保門診承保抽樣歸人檔資料庫為研究資料樣本來源，其包含 2000-2010 年完整的就醫資料，作為本研究追蹤分析的樣本。本章共分四節描述研究設計與分析方法，第一節介紹本研究資料來源，第二節說明研究設計流程與研究樣本，第三節說明測量變數說明，包含疾病國際疾病分類第九版(ICD-9)病碼、藥物健保代碼，第四節說明統計方式與分析工具。

### 3.1 資料來源介紹

我國目前全民健保納保率達到 99% 以上，使得健保資料成為醫藥衛生相關領域研究中具有代表性的實證資料，其研究成果可作為醫藥衛生政策的參考，為生醫領域重要的研究資源。自民國 87 年起，中央健康保險局即委託國衛院推動「全民健康保險研究資料庫」之建置，經過兩年籌備，自民國 89 年起提供學界健保資料庫加值服務，以利相關研究([http://nhird.nhri.org.tw/brief\\_01.htm](http://nhird.nhri.org.tw/brief_01.htm))。在保障民眾隱私及資料安全之前提下，由衛生署(含健保局)、國衛院提供「全民健康保險學術研究資料庫」給予學術單位及非營利機構之學者專家進行醫藥衛生相關之學術研究。中央健保局從 2000 年開始，委託國家衛生研究院發行全民健保資料庫，希望透過此發行，累積實證基礎使其成為醫療團隊及學術性研究團隊中具代表性的研究資料，並帶動各相關研究機構對此資料庫進行相關研究。此資料庫累積了台灣兩千三百萬人口，自健保局開辦以來所有健保就醫資料，並允許研究者連結就醫病患及醫療院所基本特性增加其深度及廣度的探索。

台灣健保局資料庫架構將分為三個子資料庫，分別為費用檔、醫令檔以及基本資料檔。費用檔紀錄就診病患、醫師、疾病、時間、院所及費用的相關資訊，依照國衛院的檔案分類，費用檔包括了門診處方及治療明細檔 (CD) 和住院醫療費用清單明細檔 (DD)；醫令檔包括了門診處方醫令明細檔 (OO) 與住院醫療費用醫令清單明細檔 (DO)；基本資料檔包括和醫事人力相關的醫事人員基本資料檔 (PER) 與專科醫師證書主檔 (DOC)，和醫院相關的醫事機構基本資料檔 (HOSB)，醫事機構副檔資料檔 (HOSX)，醫事機構診療科別明細檔 (DETA)，醫事機構病床主檔 (BED)，門診費用申請總表主檔 (CT)，與住院費用申請總表主檔 (DT)，還有和病人相關的承保資料檔 (ID) 和重大傷病證明明細檔 (HV)。由於收費給付為中央健保局創辦資料庫的目的，故其資料有相當高的準確性，用以提供醫療學術研究方面增加其利用加值。

費用檔記錄了病患就診原因，亦即疾病分類。研究者可透過病患疾病分類的幫



助，選擇適當的研究樣本。歷年健保資料使用兩套疾病分類標準：在疾病代碼方面使用國際疾病分類第九版的診斷代碼[147](Diagnostic Codes of International Classification of Diseases Ninth Revision (ICD-9 Diagnostic Codes)) 和簡易疾病診斷碼 (A-Code)。ICD-9 診斷代碼為國際通用疾病診斷碼，分類較嚴謹；A-Code 為勞保時所使用疾病診斷碼，分類較寬鬆。除早期門診費用紀錄仍沿用勞保 A-Code 標準外，2000 年起的門診費用檔以及所有住院費用檔均採 ICD-9 診斷代碼，所以本研究使用 ICD-9 診斷代碼和 A-Code 來分類疾病。

本研究使用國家衛生研究院所提供之 2005 年健保資料庫，承保抽樣歸人檔進行資料分析，從 2007 年開放登記加密轉碼資料檔，其包括醫療機構代號、特約類別、縣市區碼、診斷代碼、出生日期、性別、醫事機構代號、診斷病名、案件分類、就醫科別、就醫日期、國際疾病分類號……等資料內容。本研究主要串聯健保資料庫主要檔案取得加密病人就醫的情形次數進行分析，包含門診處方及治療明細檔 (CD)、門診處方醫令明細檔(OO)、住院醫療費用清單明細檔(DD)、住院醫療費用醫令明細檔(DO)、特約藥局處方及調劑明細檔(GD)、特約藥局處方調劑醫令明細檔(GO)……等。

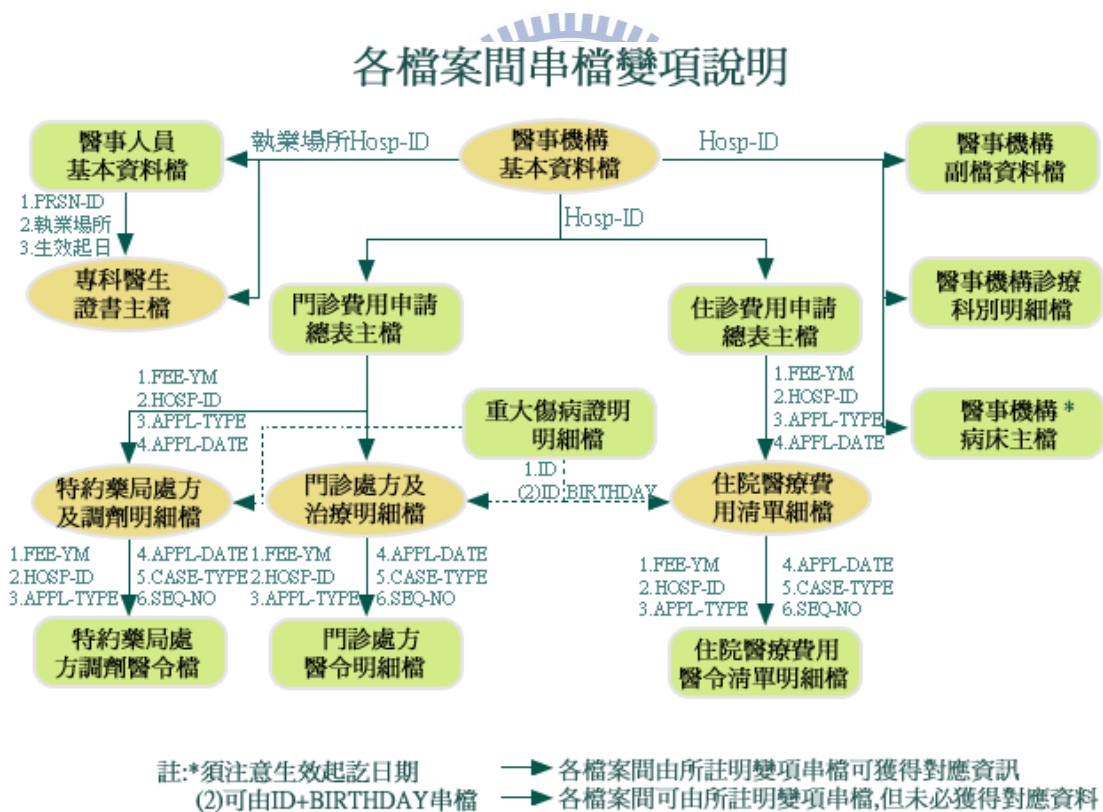


圖 6 健保資料庫加密檔串檔變項說明

圖片來源：國民健康保險資料庫 [http://nhird.nhri.org.tw/file\\_date/connect2.gif](http://nhird.nhri.org.tw/file_date/connect2.gif)

圖片說明：全民健保資料的三大子資料庫：費用檔、醫令檔、以及基本資料檔。

### 3.2 研究設計流程與研究樣本

根據已發表之期刊文獻了解以及查證醫學統計相關書籍，構成本研究實驗設計。在此想研究精神分裂症是否會增加罹患慢性腎臟病的風險，根據 2003-2007 年患有精神分裂症的病患，定義為實驗組(n=2338)，以實驗組人數等比例三倍抽取符合相同性別、年齡族群 (實驗組:對照組=1:3)，並在期間不能有精神分裂症診斷，定義為對照組 (n=7014)。其中，為了使本研究之精神分裂症與慢性腎臟病病患是新定義的族群，避免產生慢性腎臟病的診斷在精神分裂症之前，在 2000-2002 年必須濾除曾經有出現罹患精神分裂症或慢性腎臟病的病人，皆不納入本研究所調查之人口。在研究樣本族群中，若有健保資料庫性別、年紀不詳，或是年紀小於十八歲，也一併濾除資料，不再本研究的討論範圍內。

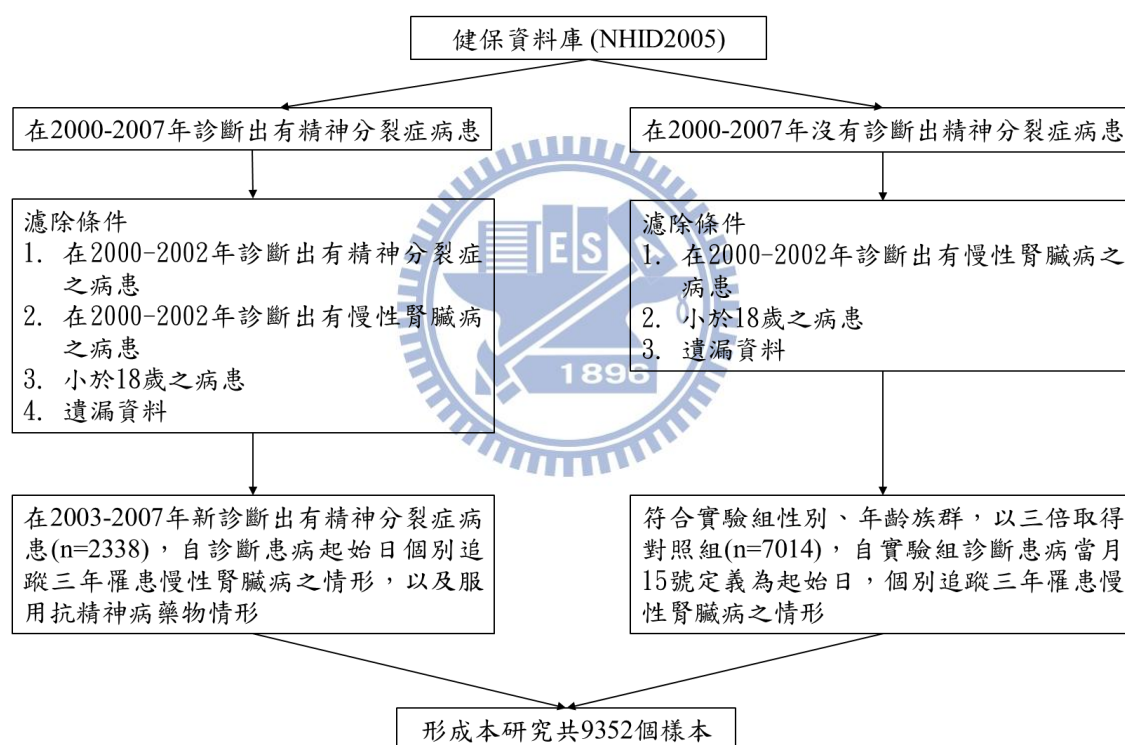


圖 7 本研究設計資料來源取得概念圖

在此研究中，從台灣健保資料庫共蒐集了 9352 人的資料進行分析，實驗組從診斷精神分裂症的那一天起，稱為診斷起始日(index date)，統計自起始日個別追蹤三年期間內是否罹患慢性腎臟病共病(糖尿病、高血壓、高血脂、肥胖症、心臟病)、以及是否服用十種典型和七種非典型藥物，並紀錄是否罹患慢性腎臟病及其慢性腎臟病診斷日期(圖)；而對照組則以實驗組的診斷起始日當月月中 15 號[148]，作為對照組觀察起始日，每個對照組觀察起始日從往後追蹤三年，統計三年期間是否罹患共病(糖尿病、高血壓、高血脂、肥胖症、心臟病)、是否服用十種典型和七種

非典型藥物，並紀錄是否罹患慢性腎臟病及其慢性腎臟病診斷日期。

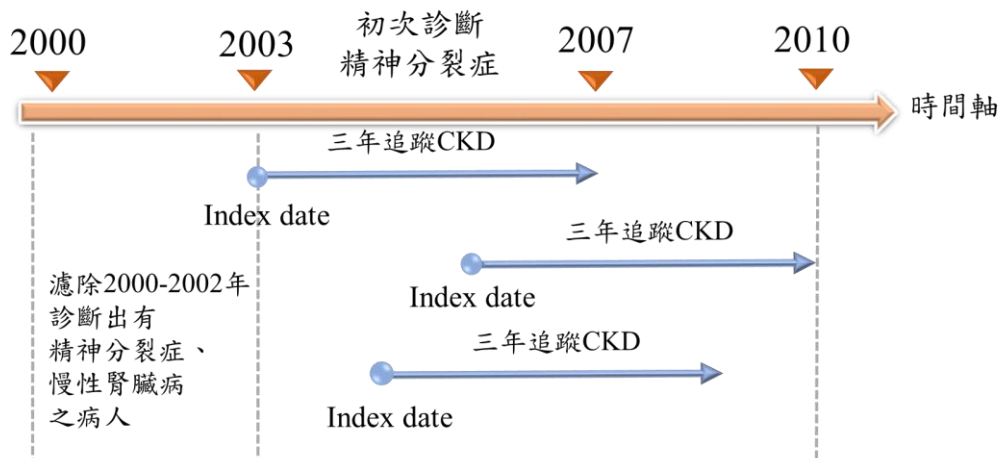


圖 8 本研究設計之實驗組時間軸示意圖

在本研究中 2003-2007 年共 2338 位精神分裂症病患，以實驗組人數三倍抽取符合相同性別、年齡族群共 7014 位沒有罹患精神分裂症病患，當作對照組。比較有無罹患精神分裂症病患，其人口學特質、慢性腎臟病共病、抗精神病藥物的服用，是否影響三年內慢性腎臟病的罹患。另外，統計了 2338 位精神分裂症其使用典型或非典型抗精神病藥物的情形，以及有無服用抗精神病藥物是否增加罹患慢性腎臟病以及三高(糖尿病、高血壓、高血脂)的可能。

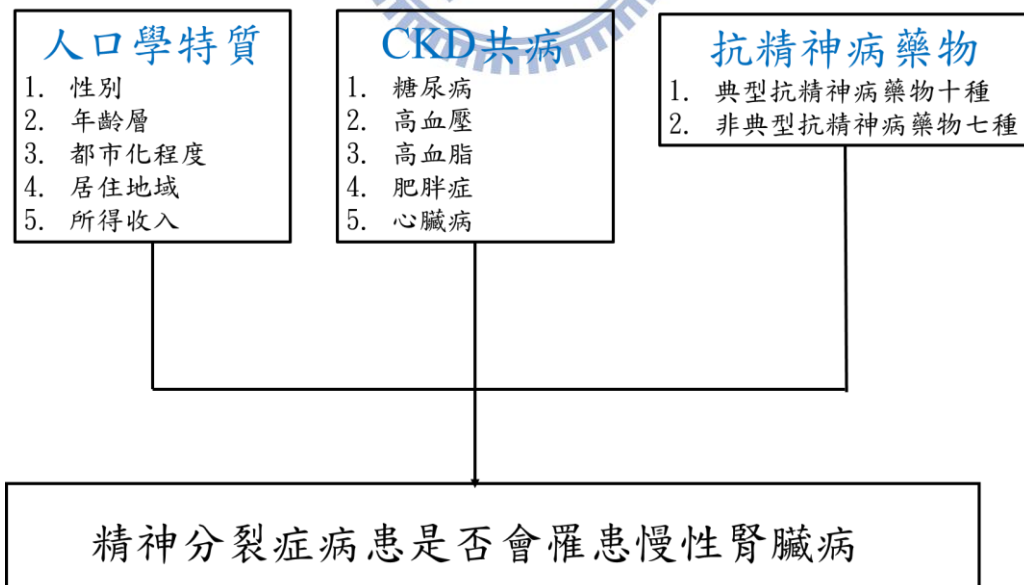


圖 9 本研究之研究分析概念圖

### 3.3 測量變數說明

本研究探討精神分裂症與慢性腎臟病之關聯性，在使用統計方式分析之前，必須了解且定義所要研究之各項變數的性質才能做出正確的分析方式與結果。本研究依變項為是否罹患慢性腎臟病，定義 1 為罹患慢性腎臟病，0 為無罹患慢性腎臟病，該依變項為有無罹患慢性腎臟病，屬於類別變數。自變項包括有無罹患精神分裂症有無、性別、年齡族群、都市化程度、居住地域、所得收入、共病症(糖尿病、高血壓、高血脂、肥胖症、心臟病)、以及有無服用十種典型抗精神病藥物、有無服用七種非典型抗精神病藥物等類別變數。

表 9 本研究之各項測量變數說明

變數名稱	變數編碼	變數解釋	變數類型
依變項			
慢性腎臟病	0(參考組)	未罹患慢性腎臟病	類別變數
	1	罹患慢性腎臟病	
自變項			
性別	0(參考組)	男	類別變數
	1	女	
年紀族群			
	0(參考組)	18-29 歲	類別變數
	1	30-39 歲	
	2	40-49 歲	
	3	50-59 歲	
	4	60-69 歲	
都市化程度			
	1(參考組)	都市化程度最高	類別變數
	2	都市化程度次高	
	3	都市化程度次低	
	4	都市化程度最低	
居住區域			
	1(參考組)	北部	類別變數
	2	中部	
	3	南部	
	4	東部	
所得收入(單位:月)			
	1(參考組)	0-17999 新台幣	類別變數
	2	18000-34999 新台幣	

	3	≥35000 新台幣	
精神分裂症			
	0(參考組)	未罹患精神分裂症	類別變數
	1	罹患精神分裂症	
慢性腎臟病共病症			
糖尿病	0(參考組)	未罹患糖尿病	類別變數
	1	罹患糖尿病	
高血壓	0(參考組)	未罹患高血壓	類別變數
	1	罹患高血壓	
高血脂	0(參考組)	未罹患高血脂	類別變數
	1	罹患高血脂	
肥胖症	0(參考組)	未罹患肥胖症	類別變數
	1	罹患肥胖症	
心臟病	0(參考組)	未罹患心臟病	類別變數
	1	罹患心臟病	
抗精神病藥物	0(參考組)	未服用抗精神病藥物	類別變數
	1	有服用抗精神病藥物	

### 3.3.1 疾病 ICD-9 碼

本研究疾病定義使用國際疾病分類臨床修訂第九版 (International Classification of Disease , Ninth Revision , Clinical Modification , ICD-9-CM) , 是美國為了使用在收集有關於疾病和損傷資訊而發展的醫學分類。而在健保門診中, 醫生也是依該疾病的 ICD-9 碼紀錄病人的門診資料, 所以本研究從健保資料庫取得資料分析, 也是依照病患之 ICD-9 碼取得樣本, 由於本身沒有醫生了解病碼的專業, 所以本研究之疾病 ICD-9 碼皆由已發表過的 paper 取得病碼, 因此具有可信度與專業度。

表 10 本研究之疾病 ICD-9 碼與病碼參考來源

中文疾病名稱	英文疾病名稱	ICD-9 碼	參考文獻
糖尿病	Diabetes	250.xx, 357.2, 362.0x, 366.41	Epidemiological Features of CKD in Taiwan.[149]
高血壓	Hypertension	362.11, 401.x-405.x, 437.2	Epidemiological Features of CKD in Taiwan.[149]
高血脂	Hyperlipidemia	272. x	Epidemiological Features of CKD in Taiwan.[149]
心臟病	Heart disease	410-429 , A code A270,	Retinitis Pigmentosa Reduces the Risk of Proliferative



		A279–A281 , A289	Diabetic Retinopathy: A Nationwide Population-Based Cohort Study.[150]
肥胖症	Obesity	278.00, 278.01, 278.02,	Obesity Identified by Discharge ICD-9 Codes Underestimates the True Prevalence of Obesity in Hospitalized Children.[151]
精神分裂症	Schizophrenia	295.XX	Effectiveness of Sulpiride in Adult Patients With Schizophrenia.[152]
慢性腎臟病	Chronic kidney disease	580,581,582,583 ,584,585,586,58 7,588,589,753,4 03,404,2504,274 1,4401,4421,447 3,5724,6421,646	由腎臟科專業醫生許永和醫師提供

### 3.3.2 抗精神病藥物種類

在健保資料庫中有藥品主檔，包含藥物代碼、藥物名稱、主成分、劑型、規格、規格單位、含量、含量單位……等資料，本研究須串連檔案將藥物代碼、門診處方及治療明細檔(CD)及住院醫療費用清單明細檔(DD)，可得知病患的服用藥物情形及醫療費用。本研究中欲了解精神分裂症與之後罹患慢性腎臟病，是否與服用抗精神病藥物有關，在精神科專業醫生以及作者參考相關資料文獻資料，整理出本研究分析十種典型抗精神病藥物 Chlorpromazin、Clopenthixol、Clothiapine、Flupentixol、Haloperidol、Loxapine、Pimozide、Sulpiride、Thioridazine、Trifluoperazine，以及七種非典型抗精神病藥物 Amisulpride、Aripiprazole、Clozapine、Olanzapine、Quetiapine、Risperidone、Zotepine。

### 3.4 統計分析方法與工具

本研究中使用 IBM SPSS Statistics 19 版進行大型資料統計分析，並在本節介紹所使用之生物統計分析方法，在此進行資料處理與統計分析時，其 p-value 若小於 0.05 則判定有統計上顯著差異。

#### 1. 卡方檢定(chi-square test)

由 K. Pearson 於 1901 年提出。利用卡方分布可用來做三種檢定：適合度檢定，獨立性檢定及同質性檢定。這三種檢定如前所述，基本上都是檢定資料的次數分布或比例分布是否合乎某一特性。適合度檢定是檢定母體是否為某一特定分布的檢定方法。同質性檢定是檢定二個母體分布是否相同。獨立性檢定是檢定二個屬性間有無關係，獨立性檢定通常是將資料列示為列聯表或稱為交叉表(cross table)的形式，因此有人稱它為列聯表檢定。列聯表的形式通常是將一個屬性排成橫列，另一個屬性排成縱行。

本研究使用卡方分布中的獨立性檢定，用以檢定兩個類別變數的相關性，判定兩個變數之間是否獨立。虛無假設  $H_0$  為兩變數間獨立，而對立假設  $H_1$  為兩變數間有關。在本研究中，若 p-value 小於 0.05 時則表示拒絕  $H_0$ ，判定兩類別變數具有統計上顯著相關，若 p-value 大於等於 0.05 時表示接受  $H_0$ ，則說明兩類別變數無統計上顯著相關。本研究使用卡方檢定來檢測精神分裂症與其之後罹患慢性腎臟病、性別、年齡、都市化程度、居住地域、所得收入、慢性腎臟病共病症糖尿病、高血壓、高血脂、肥胖症、心臟病是否在人數分布有統計上顯著相關。

#### 2. 羅吉斯迴歸(logistic regression)

迴歸分析是描述一個應變數與一個或多個預測變數之間的關係式，它是資料分析最重要的工具。1938 年，統計學家 Ronald Fisher 和 Frank Yates 發明羅吉斯迴歸。當我們探討結果的依變項是離散型、二元的資料型態，適合使用羅吉斯迴歸作分析。在流行病學的研究中，經常使用羅吉斯迴歸分析，以確認危險因子與疾病的關係，危險因子(自變項)的資料型態可以是連續型或類別型。

當找出兩變數的相關性後，必須有數值量化相關性的高低與信賴區間，所以使用羅吉斯迴歸來得知相關性的大小。迴歸模型中，當自變項其 p-value 小於 0.05 時，代表自變數和依變數顯著相關，因為本研究皆為類別變數，所以自變數皆會有一個參考組，其與參考組的勝算比，代表該變數與各組參考組相比之罹患慢性腎臟病的勝算比。調整勝算比，表示當控制其他變項時，該自變項有幾倍的勝算影響依變項，例如：當某一自變項之勝算比為 1 時，表示控制其他變項時，自變項不影響發生依變項之勝算。本研究之依變數為是否罹患慢性腎臟病，自變項為是否使用抗精神病



藥物。若是自變數只有精神分裂症，為單變量羅吉斯迴歸，稱為粗勝算比(crude odds ratio)，若是有兩個以上的自變數，為多變量羅吉斯迴歸，稱為調整勝算比(adjusted odds ratio)。想利用羅吉斯迴歸探討精神分裂症病患使用抗精神病藥物與慢性腎臟病之關聯性，分析 2338 位精神分裂症病患服用十種典型抗精神病藥物，和七種非典型抗精神病藥物是否會增加之後罹患慢性腎臟病之勝算。

### 3. 存活曲線(Kaplan-Meier curve)與對數等級檢定(Log-Rank test)

本研究有無罹患精神分裂症，以 Kaplan-Meier method 繪製存活曲線，並以對數等級檢定(Log-Rank test)檢定有無精神分裂症其後罹患慢性腎臟病之存活曲線是否相同。若對數等級檢定其 p-value 小於 0.05 時則表示兩存活曲線分布具有統計上顯著相關，若 p-value 大於等於 0.05 時，表示兩存活曲線分布不具有統計上顯著相關。

### 4. Cox 比例風險模型(Cox proportional hazards model)

在存活分析的應用上，探討變數與存活時間之關係，最常使用的是 Cox 於 1972 年提出比例風險模型 (proportional hazards model) 或被稱為 Cox 迴歸模型 (Cox regression model)，這個模型在統計推論上使用部分概似函數(partial likelihood function) 使得參數的估計計算。Cox proportional hazards model 是最常見的一種存活分析模式，公式如下：

$$\log \frac{h(t)}{h_0(t)} = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \cdots + \beta_k x_k + \varepsilon$$

由上列的公式可以知道  $h_0(t)$  代表在某個時間點下，所有解釋變數皆為 0 時，即  $x_1 = x_2 = \cdots = x_k = 0$  時，做為模式建構的基準，而  $h(t)$  則代表在某個時間點下，給定解釋變數的事件風險比(hazards ratio)。

本研究之依變數為是否罹患慢性腎臟病，自變項為性別、年齡族群、都市化程度、居住地域、所得收入、慢性腎臟病共病症糖尿病、高血壓、高血脂、肥胖症、心臟病。若是自變數只有精神分裂症，為單變量 cox 迴歸，稱為粗風險比(crude hazard ratio)，若是有兩個以上的自變數，為多變量 cox 迴歸，稱為調整風險比(adjusted hazard ratio)。本研究使用 cox 迴歸模型探討精神分裂症與慢性腎臟病之關聯性，分析 9352 位本研究之樣本，精神分裂症病患比照沒有精神分裂症病患，與其之後罹患慢性腎臟病之粗風險比與調整風險比。

## 第四章 結果分析與討論

本研究欲了解精神分裂症是否為慢性腎臟病的危險因子，根據 2003-2007 年新診斷患有精神分裂症的病患，定義為實驗組(n=2338)，以等比例抽取符合相同性別、年齡族群實驗組三倍人數(實驗組:對照組=1:3)，在期間不能有精神分裂症診斷，定義為對照組(n=7014)，無論實驗組和對照組其 2000-2002 年有精神分裂症與慢性腎臟病皆已濾除。在此研究中，從健保資料庫共蒐集了 9352 人的資料進行分析，實驗組從診斷精神分裂症的那一天起，而對照組依其實驗組就診日期其當月月中 15 號當作其起始日期，往後觀察三年期間共病罹患情形以及紀錄是否罹患慢性腎臟病，並記錄慢性腎臟病診斷日期。

### 4.1 精神分裂症罹患慢性腎臟病之人口學特質

在這 2003-2007 五年間，精神分裂症的病患中，男性病患有 1218 人(52%)，女性病患有 1120 人(47.9%)，男性罹患的比例略高於女性。而精神分裂症的病患平均歲數為 39.96(SD=15.5)，本研究將年齡分為 18-29 歲，30-39 歲，40-49 歲，50-59 歲，60-69 歲， $\geq 70$  歲六個族群，年紀 18-29 歲此族群有 739 位(31.61%)為最多罹患，次之為 30-39 歲有 576 位病患(24.64%)，40-49 歲有 502 位病患(21.47%)，50-59 歲有 255 位病患(10.91%)，60-69 歲有 128 位病患(5.47%)， $\geq 70$  歲有 138 位病患(5.90%)，在本研究中可發現，隨著年齡族群越高，精神分裂症罹患人數有下降的趨勢(圖一)，並得知在 2003-2007 期間五年，精神分裂症的好發年齡族群在 18-29 歲青壯年族群。因當初研究設計，將符合實驗組性別和年齡族群的人數其三被定義為對照組，所以表中卡方檢定其 p-value 為 1，代表本研究中，實驗組和對照組其在性別與年齡族群分布相同。

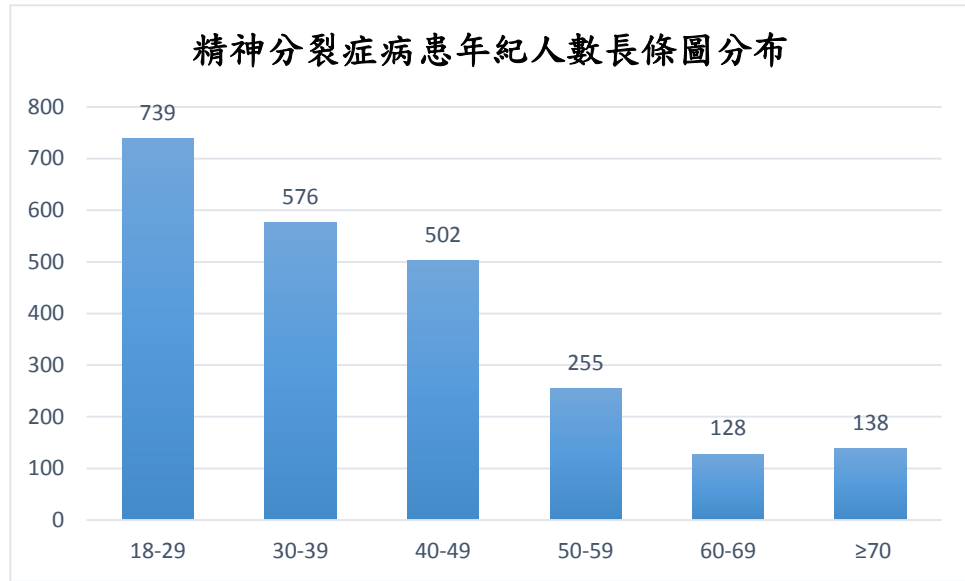


圖 10 2003-2007 年 2338 位罹患精神分裂症病患依年紀分群之人數長條圖

以都市化程度探討，居住在直轄市的精神分裂症病患有 526 人(22.50%)，省轄市病患有 169 人(7.23%)，縣轄市病患有 583 人(24.94%)，鄉鎮的病患有 1060 人(45.34%)，可以從數據中發現精神分裂症病患居住在鄉鎮的人口較多，而符合實驗組性別、年齡族群人數的三倍之對照組，其都市化程度的人數分布與實驗組在卡方檢定上有顯著差異( $P < 0.001$ )，推論都市化程度與罹患精神分裂症有統計上顯著相關。

以居住地域探討，居住在台灣北部的精神分裂症病患有 1067 人(45.64%)，居住在中部的病患有 461 人(19.72%)，居住在南部的病患有 734 人(31.39%)，居住在東部的有 76 人(3.25%)，可發現北部和南部的精神分裂症病患占了大部分的人數(77.03%)，而以符合實驗組性別、年齡族群人數的三倍對照組，其居住地域的人數分布與實驗組在卡方檢定上有顯著差異( $P < 0.001$ )，代表居住地域與精神分裂症有統計上顯著相關，而居住在北部的精神分裂症病患最多。

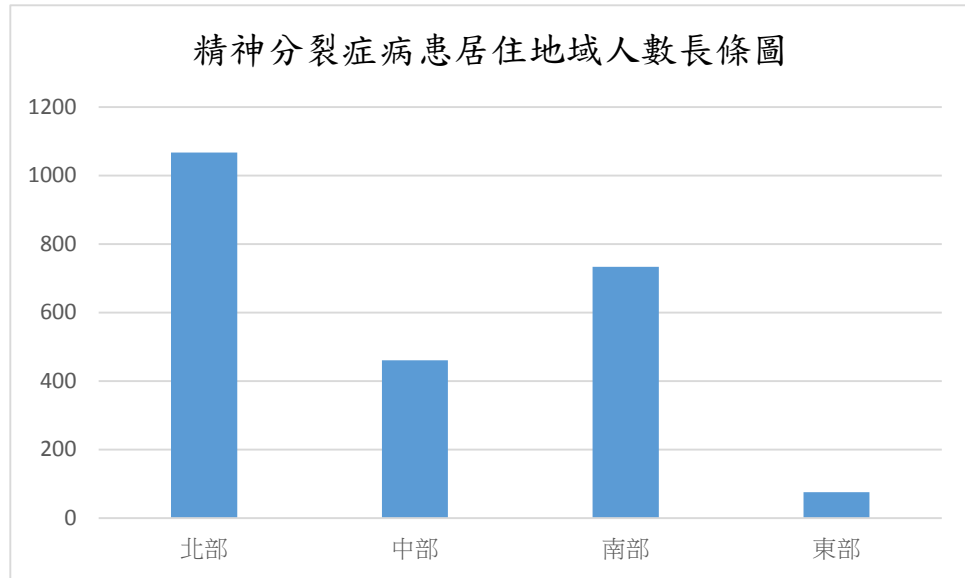


圖 11 2003-2007 年 2338 罹患精神分裂症病患依居住地域分類之人數長條圖

以所得收入探討，本研究將收入分成台幣小於 18000 元，18000-34999 元，和  $\geq 35000$  元三個族群，可發現收入小於台幣 18000 元的病患為最多，並且超過半數，有 1571 位病患(67.19%)，收入介於台幣 18000-34999 元的病患為次多者，有 673 位病患(28.79%)，收入  $\geq 35000$  元的病患人數最少，只有 49 人(4.02%)，而以符合實驗組性別、年齡族群人數的三倍對照組，其所得收入的人數分布與實驗組在卡方檢定上有顯著差異( $P < 0.001$ )，代表所得收入與影響精神分裂症有統計上顯著相關。

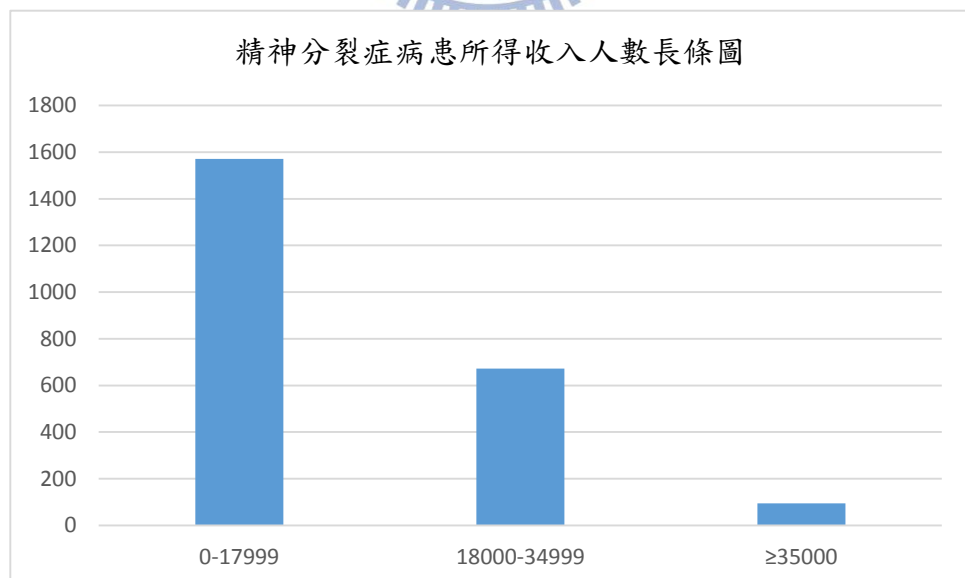


圖 12 2003-2007 年 2338 罹患精神分裂症病患依所得收入分類之人數長條圖

表 11 有無精神分裂症之病患人口學特質人數統計與卡方檢定

變數	實驗組 (有精神分裂症病患)		對照組 (沒有精神分裂症病患)		P value
	n = 2338		n = 7014		
	Total No.	%	Total No.	%	
性別					1.000
男性	1218	52.10	3654	52.10	
女性	1120	47.90	3360	47.90	
年齡族群					1.000
18-29 歲	739	31.61	2217	31.61	
30-39 歲	576	24.64	1728	24.64	
40-49 歲	502	21.47	1506	21.47	
50-59 歲	255	10.91	765	10.91	
60-69 歲	128	5.47	384	5.47	
≥70 歲	138	5.90	414	5.90	
都市化程度					<0.001
直轄市	526	22.50	1980	28.23	
省轄市	169	7.23	597	8.51	
縣轄市	583	24.94	1757	25.05	
鄉鎮	1060	45.34	2680	38.21	
居住地域					<0.001
北部	1067	45.64	3669	52.31	
中部	461	19.72	1224	17.45	
南部	734	31.39	1984	28.29	
東部	76	3.25	137	1.95	
所得收入(月)					<0.001
0-17999 元	1571	67.19	3155	44.98	
18000-34999 元	673	28.79	2591	36.94	
≥35000 元	94	4.02	1268	18.08	



## 4.2 精神分裂症罹患慢性腎臟病之共病分布情形

2003-2007 五年間，實驗組自診斷精神分裂症的那一天起，往後觀察三年期間是否罹患慢性腎臟病，統計了實驗組與對照組人數分布以及共病人數分布情況，並利用卡方檢定分布之差異性。可發現有 163 位精神分裂症病患在三年內罹患慢性腎臟病(6.97%)，2175 位精神分裂症病患未罹患慢性腎臟病(93.03%)，而以符合實驗組性別、年齡族群人數的三倍對照組，其罹患的人數分布與實驗組在卡方檢定上有顯著差異( $P<0.001$ )，代表罹患慢性腎臟病與有無精神分裂症有統計上顯著相關。以共病觀點探討，本研究想了解精神分裂症是否為慢性腎臟病的危險因子，所以從中也統計了慢性腎臟病共病的人數分布，共病分別為糖尿病、高血壓、高血脂、肥胖症、心臟病。

表 12 有無精神分裂症之病患與慢性腎臟病及共病人數統計與卡方檢定

變數	實驗組 (有精神分裂症病患)		對照組 (沒有精神分裂症病患)		p-value
	n = 2338		n = 7014		
	Total No.	%	Total No.	%	
慢性腎臟病	163	6.97	365	5.20	0.001
慢性腎臟病共病					
糖尿病	218	9.32	500	7.13	<0.001
高血壓	420	17.96	1097	15.64	0.008
高血脂	272	11.63	766	10.92	0.342
肥胖症	27	1.15	39	0.56	0.003
心臟病	343	14.67	721	10.28	<0.001

以糖尿病探討，可發現有精神分裂症之實驗組中，罹患糖尿病人數為 218 人(9.32%)，而以符合實驗組性別、年齡族群人數的三倍對照組，罹患糖尿病人數為 500 人(7.13%)，其對照組糖尿病人數分布與實驗組在卡方檢定上有顯著差異( $P<0.001$ )，代表罹患糖尿病與有無精神分裂症有統計上顯著相關。

以高血壓探討，可發現有精神分裂症之實驗組中，罹患高血壓人數為 420 人(17.96%)，而以符合實驗組性別、年齡族群人數的三倍對照組，罹患高血壓人數為 1097 人(15.64%)，其對照組高血壓人數分布與實驗組在卡方檢定上有顯著差異( $P=0.008$ )，代表罹患高血壓與有無精神分裂症有統計上顯著相關。

以高血脂探討，可發現有精神分裂症之實驗組中，罹患高血脂人數為 272 人(11.63%)，而以符合實驗組性別、年齡族群人數的三倍對照組，罹患高血脂人數為 766 人(10.92%)，其對照組高血脂人數分布與實驗組在卡方檢定上沒有顯著差異( $P=0.342$ )，代表罹患高血脂與有無精神分裂症並無統計上顯著相關。

以肥胖症探討，可發現有精神分裂症之實驗組中，罹患肥胖症人數為 27 人 (1.15%)，而以符合實驗組性別、年齡族群人數的三倍對照組，罹患肥胖症人數為 39 人 (0.56%)，其對照組肥胖症人數分布與實驗組在卡方檢定上有顯著差異 ( $P=0.003$ )，代表罹患肥胖症與有無精神分裂症有統計上顯著相關。

以心臟病探討，可發現有精神分裂症之實驗組中，罹患心臟病人數為 343 人 (14.67%)，而以符合實驗組性別、年齡族群人數的三倍對照組，罹患肥胖症人數為 721 人 (10.28%)，其對照組心臟病人數分布與實驗組在卡方檢定上有顯著差異 ( $P<0.001$ )，代表罹患心臟病與有無精神分裂症有統計上顯著相關。

綜合以上共病探討，除了罹患高血脂和精神分裂症無統計上顯著相關外，其餘罹患糖尿病、高血壓、肥胖症、心臟病皆和有無精神分裂症有統計上顯著相關。從表已知精神分裂症與慢性腎臟病使用卡方檢定有統計上顯著相關 ( $P=0.001$ )。在本研究中，愈進一步分析並量化其有關顯著程度，並加入罹患慢性腎臟病的時間參數分析，以及調整干擾因子、共病的影響，使用 Cox proportional hazard model (Cox regression) 分析精神分裂症是否為慢性腎臟病的危險因子。

#### 4.3 精神分裂症罹患慢性腎臟病之粗風險比

以 Cox proportional hazard model (Cox regression) 單變量分析 2003-2007 年有無精神分裂症的人口，往後追蹤三年，罹患慢性腎臟病的風險比 (hazard ratio)，其依變項為病人有無罹患慢性腎臟病，自變項為有無罹患精神分裂症，未經任何干擾因子及共病的調整，稱為精神分裂症對於慢性腎臟病的粗風險比 (crude hazard ratio)。

表 13 單變量分析有無精神分裂症其之後罹患慢性腎臟病的粗風險比

精神分裂症	粗風險比	粗風險比之 95% 信賴區間	p-value
有	1.36	1.13-1.63	0.001
無	1.00(參考組)		

從表可得知，在 2003-2007 中，罹患精神分裂症的病患比沒有精神分裂症的族群，其三年內罹患慢性腎臟病的粗風險比為 1.36，粗風險比之 95% 信賴區間為 1.13-1.63，p-value 為 0.001，代表有精神分裂症的病患比沒有罹患精神分裂者，有較高風險罹患慢性腎臟病，並達到統計上顯著相關差異 ( $P<0.05$ )，因此我們初步可以推估精神分裂症其三年內可能有較高的風險罹患慢性腎臟病。因為 Log-rank test p-value 為 0.001，具有統計上顯著差異，可知有無精神分裂症的病患其得到慢性腎臟病的存活曲線分布是有顯著差異的。

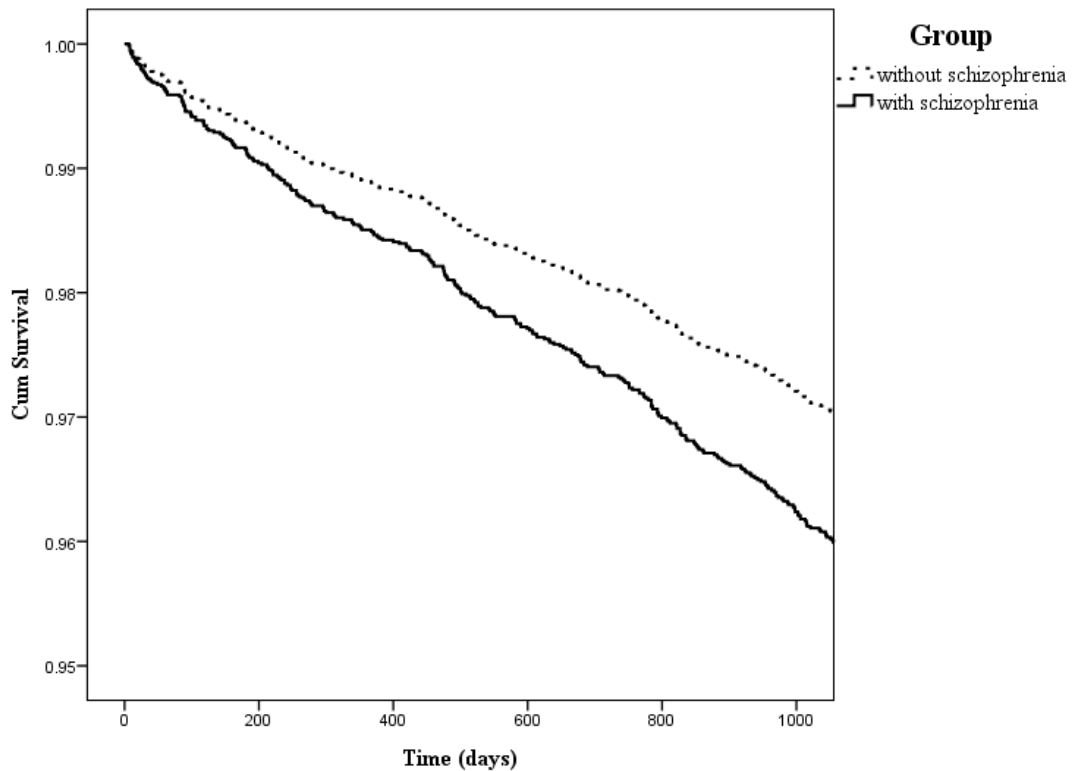


圖 13 有無精神分裂症之後罹患慢性腎臟病之存活曲線

#### 4.4 精神分裂症罹患慢性腎臟病之調整風險比

以 Cox proportional hazard model (Cox regression) 多變量分析 2003-2007 年有無精神分裂症的人口，往後追蹤三年，罹患慢性腎臟病的風險比 (hazard ratio)，其依變項為病人有無罹患慢性腎臟病，自變項為有無罹患精神分裂症，經干擾因子及共病的調整，稱為精神分裂症對於慢性腎臟病的調整風險比 (adjusted hazard ratio)。

表 14 多變量分析有無精神分裂症其後罹患慢性腎臟病的調整風險比

變數	調整風險比	調整風險比之 95% 信賴區間	p-value
精神分裂症			0.004
有	1.33	1.10-1.61	
無	1.00 (參考組)		
性別			0.09
女	0.86	0.72-1.02	
男	1.00 (參考組)		
年紀族群			<0.001
18-29	1.00 (參考組)		

30-39	1.64	1.15-2.32	0.006
40-49	2.31	1.66-3.21	<0.001
50-59	3.00	2.10-4.27	<0.001
60-69	4.37	3.00-6.36	<0.001
≥70	5.37	3.71-7.77	<0.001
所得收入			0.491
0-17999	1.00 (參考組)		
18000-34999	1.05	0.87-1.28	0.588
≥35000	0.87	0.63-1.20	0.395
都市化程度			0.341
直轄市	1.00 (參考組)		
省轄市	0.83	0.57-1.21	0.331
縣轄市	1.16	0.90-1.50	0.257
鄉鎮	1.03	0.81-1.30	0.823
居住地域			0.37
北部	1.00 (參考組)		
中部	1.02	0.79-1.32	0.887
南部	1.20	0.97-1.46	0.093
東部	1.13	0.69-1.87	0.627
慢性腎臟病共病			
糖尿病	2.14	1.72-2.65	<0.001
高血壓	1.60	1.29-2.00	<0.001
高血脂	1.24	1.00-1.53	0.05
肥胖症	0.84	0.35-2.06	0.71
心臟病	1.62	1.32-2.00	<0.001

以 Cox proportional hazard model (Cox regression) 多變量分析 2003-2007 年有無精神分裂症的人口，往後追蹤三年，罹患慢性腎臟病的調整風險比，其依變項為病人有無罹患慢性腎臟病，自變項為有無精神分裂症、性別、年齡收入、居住地域、都市化程度、糖尿病、高血壓、高血脂、肥胖症、糖尿病、心臟病，調整干擾因子及慢性腎臟病共病共十項，稱為精神分裂症對於慢性腎臟病的調整風險比。從表可得知，在 2003-2007 中，罹患精神分裂症的族群比沒有精神分裂症的族群，其三年內罹患慢性腎臟病的調整風險比為 1.33，調整風險比之 95% 信賴區間為 1.10-1.61，p-value 為 0.004，可知有精神分裂症的病患比沒有罹患精神分裂者，有較高風險罹患慢性腎臟病，並達到統計上顯著相關差異(P<0.05)。

2003-2007 年，9352 個人口往後追蹤三年期間，女性比男性罹患慢性腎臟病之風險略低，未達顯著差異(HR=0.86；95% CI=0.72-1.02；P=0.090)。年齡分成六個族群中，以 18-29 歲為參考組，其餘五組年齡族群皆比參考組更易罹患慢性腎臟病，

也皆達統計上顯著差異( $P<0.05$ )，30-39 歲對比參考組( $HR=1.64$ ；95%  $CI=1.15-2.32$ ； $P=0.006$ )，40-49 歲對比參考組( $HR=2.31$ ；95%  $CI=1.656-3.21$ ； $P<0.001$ )，50-59 歲對比參考組( $HR=3.00$ ；95%  $CI=2.10-4.27$ ； $P<0.001$ )，60-69 歲對比參考組( $HR=4.37$ ；95%  $CI=3.00-6.36$ ； $P<0.001$ )， $\geq 70$  歲對比參考組( $HR=5.37$ ；95%  $CI=3.71-7.77$ ； $P<0.001$ )，同表三結果一樣，可知年齡愈高族群，精神分裂症罹患慢性腎臟病之風險愈高，也皆達統計上顯著差異( $P<0.05$ )。

以月所得收入分成三個族群，收入小於台幣 18000 元，介於台幣 18000-34999 元，以及收入大於等於台幣 35000 元，在表可得知，所得收入經由其他干擾因子和共病相互調整後，和慢性腎臟病的罹患未達顯著差異相關( $P=0.491$ )，以收入小於台幣 17999 元為參考組，收入介於台幣 18000-34999 元對比參考組( $HR=1.05$ ；95%  $CI=0.87-1.28$ ； $P=0.59$ )，收入大於等於台幣 35000 元對比參考組( $HR=0.87$ ；95%  $CI=0.63-1.20$ ； $P=0.395$ )，發現收入越高者其經過調整後，有較低的風險罹患慢性腎臟病，但未達統計上的顯著差異。

以都市化程度來探討，分成四個族群，以直轄市為參考組，可得知省轄市對比參考組( $HR=0.83$ ；95%  $CI=0.57-1.21$ ； $P=0.331$ )，縣轄市對比參考組( $HR=1.16$ ；95%  $CI=0.90-1.50$ ； $P=0.257$ )，鄉鎮對比參考組( $HR=1.03$ ；95%  $CI=0.81-1.30$ ； $P=0.823$ )，由表得知，經過干擾因子與共病相互調整後，都市化程度和慢性腎臟病在統計上無顯著相關( $P=0.341$ )。

以居住地域來探討，分成四個族群，以北部為參考組，可得知中部對比參考組( $HR=1.02$ ；95%  $CI=0.79-1.32$ ； $P=0.887$ )，南部對比參考組( $HR=1.20$ ；95%  $CI=0.97-1.46$ ； $P=0.093$ )，東部對比參考組( $HR=1.13$ ；95%  $CI=0.69-1.87$ ； $P=0.627$ )，由表得知，經過干擾因子與共病相互調整後，居住地域和慢性腎臟病無顯著相關( $P=0.370$ )。

以本研究所調查先前所發表論文之慢性腎臟病的共病來探討。以有無罹患糖尿病觀點，經干擾因子和共病相互調整後，發現曾罹患過糖尿病的病患有較高風險罹患慢性腎臟病，達統計上顯著差異( $HR=2.14$ ；95%  $CI=1.72-2.65$ ； $P<0.001$ )。以有無罹患高血壓觀點而言，經干擾因子和共病相互調整後，發現曾罹患過高血壓的病患有較高風險罹患慢性腎臟病，達統計上顯著差異( $HR=1.60$ ；95%  $CI=1.29-2.00$ ； $P<0.001$ )。以有無罹患高血脂觀點，經干擾因子和共病相互調整後，發現曾罹患過高血脂的病患有稍微高風險罹患慢性腎臟病，未達統計上顯著差異( $HR=1.24$ ；95%  $CI=1.00-1.53$ ； $P=0.050$ )。以有無罹患肥胖症觀點，經干擾因子和共病相互調整後，發現曾罹患過肥胖症的病患與罹患慢性腎臟病，未達統計上顯著差異( $HR=0.84$ ；95%  $CI=0.35-2.06$ ； $P=0.710$ )。以有無罹患心臟病觀點，經干擾因子和共病相互調整後，發現曾罹患過心臟病的病患有較高風險罹患慢性腎臟病，達統計上顯著差異( $HR=1.62$ ；95%  $CI=1.32-2.00$ ； $P<0.001$ )。



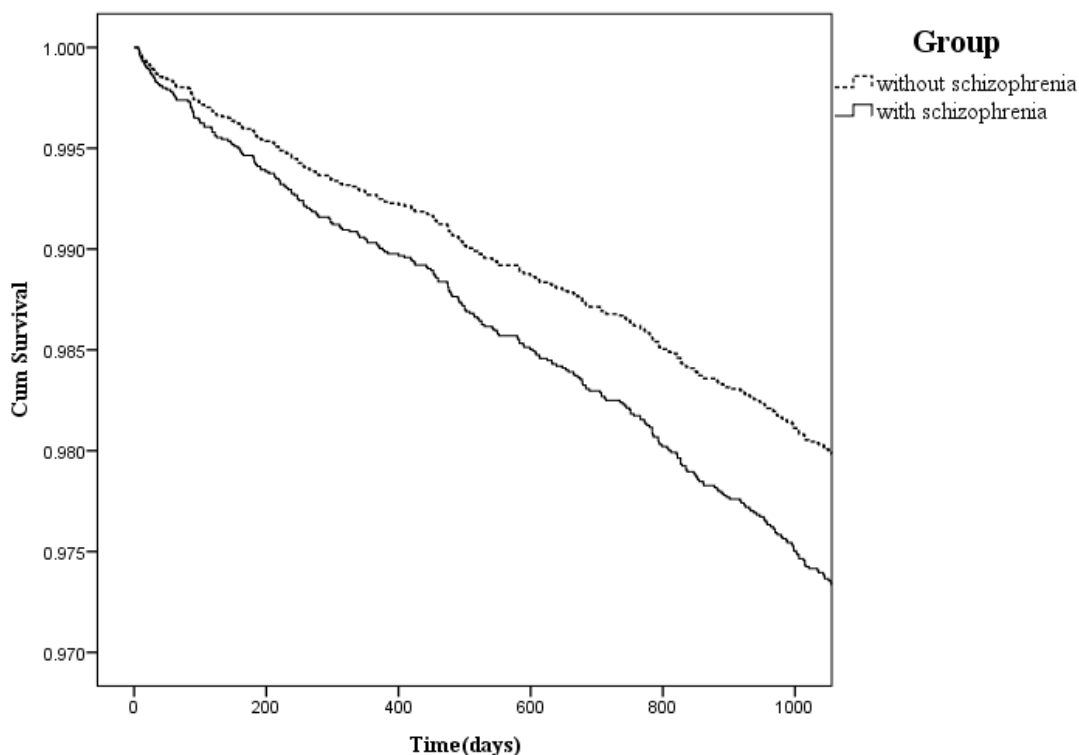


圖 14 有無精神分裂症之後罹患慢性腎臟病之調整後存活曲線

由此可見，精神分裂症、糖尿病、高血壓和心臟病，經過彼此干擾的調整後，皆為慢性腎臟病的危險因子，其中糖尿病、高血壓和心臟病已被先前的論文發表證實是慢性腎臟病的危險因子，而經過干擾因子和共病的調整後，本研究是第一個發現與提出精神分裂症是慢性腎臟病的一個危險因子。

#### 4.5 精神分裂症病患服用抗精神病藥物情況

本研究從健保資料庫取出 2003-2007 年初次有精神分裂症診斷之病人有 2338 位，在追蹤三年是否有慢性腎臟病期間，其中有 808 位病患只服用一種藥物，稱為單一藥物治療，佔實驗組 2338 位病患中的 34.56%，有 1185 位服用兩種以上的藥物，稱為多重藥物治療，佔實驗組 2338 位病患中的 50.68%，而有少數 345 位病患沒有服用任何藥物，佔實驗組 2338 病患中的 14.76%，可見使用兩種以上之多重藥物治療的精神分裂症病患較多。

表 15 2338 位精神分裂症病患之追蹤三年內使用抗精神病藥物情況

實驗組 2338 位精神分裂症病患		
抗精神病藥物	病患人數	病患百分比
單一藥物治療	808	34.56%
多重藥物治療	1185	50.68%
沒有服用任何藥物	345	14.76%

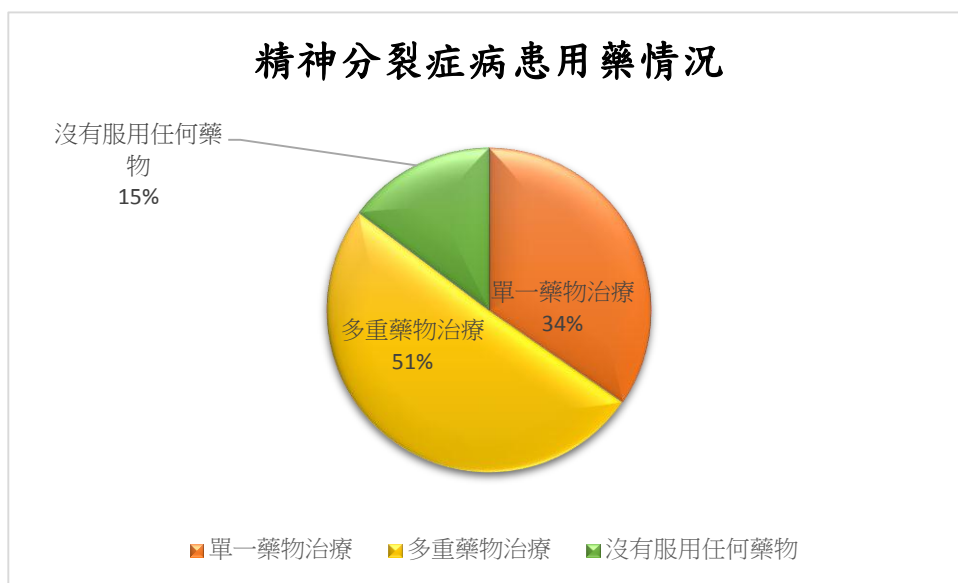


圖 15 2003-2007 年精神分裂症用藥情況

本研究統計了 2003-2007 年 2338 位精神分裂症病患，從診斷有精神分裂症起始日追蹤三年期間，曾服用典型與非典型藥物共十七種項目統計。典型的藥物有十種，分別是 Chlorpromazin、Clopenthixol、Clothiapine、Flupentixol、Haloperidol、Loxapine、Pimozide、Sulpiride、Thioridazine、Trifluoperazine；非典型藥物有七種，分別是 Amisulpride、Aripiprazole、Clozapine、Olanzapine、Quetiapine、Risperidone、Zotepine。

表 16 808 位單一藥物治療之精神分裂症病患服用藥物之情況

實驗組 2338 位精神分裂症病患，單一藥物治療之 808 位		
典型抗精神病藥物 323 位		
藥物名稱	服用人數	人數百分比
Chlorpromazin	11	3.41%
Clopentixol	2	0.62%
Clothiapine	11	3.41%
Flupentixol	47	14.55%
Haloperidol	0	0.00%
Loxapine	2	0.62%
Pimozide	0	0.00%
Sulpiride	241	74.61%
Thioridazine	2	0.62%
Trifluoperazine	7	2.17%
非典型抗精神病藥物 485 位		
Amisulpride	23	4.74%
Aripiprazole	24	4.95%
Clozapine	11	2.27%
Olanzapine	59	12.16%
Quetiapine	57	11.75%
Risperidone	289	59.59%
Zotepine	22	4.54%

在 2338 位精神分裂症病患中，有 808 位病患使用單一藥物治療，其中 323 位使用典型抗精神病藥物，485 位使用非典型抗精神病藥物。在單一藥物治療中，使用非典型藥物病患的比例略高於使用典型藥物的病患；由圓餅圖可清楚看到，在 323 位單一藥物治療使用典型藥物的病患中，Sulpiride 的服用比例最高(241 位，74.61%)，其次為 Flupentixol(47 位，14.55%)；在 485 位單一藥物治療使用非典型藥物的病患中，Risperidone 服用比例最高(289 位，59.59%)，Olanzapine 服用比例次之(59 位，12.16%)，Quetiapine 的服用列居第三(57 位，11.75%)。

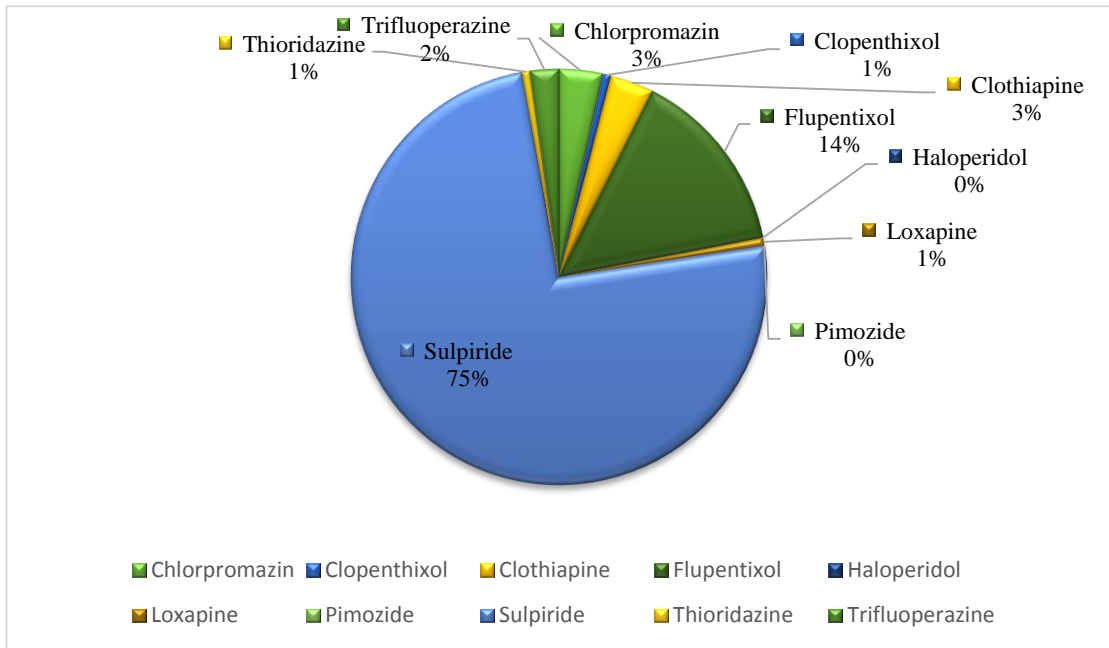


圖 16 單一藥物治療 323 位使用典型抗精神病藥物之人數百分比圓餅圖

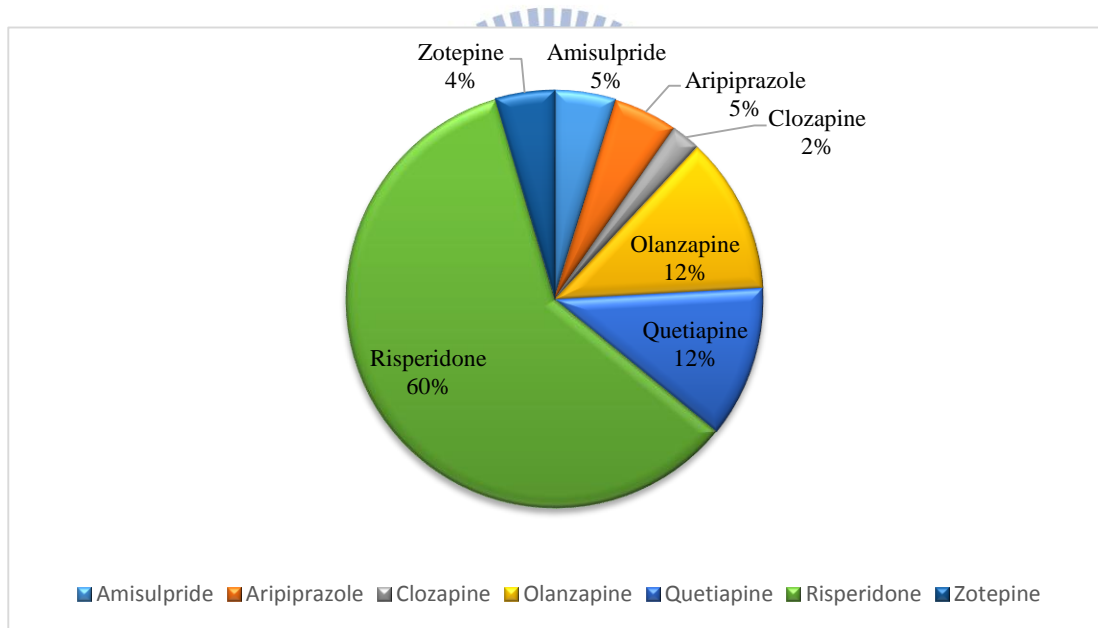


圖 17 單一藥物治療 485 位使用非典型抗精神病藥物之人數百分比圓餅圖

#### 4.6 精神分裂症罹患慢性腎臟病之調整藥物風險比

以 Cox proportional hazard model 多變量分析 2003-2007 年有無精神分裂症的人口，往後追蹤三年，罹患慢性腎臟病的風險比，其依變項為病人有無罹患慢性腎臟病，自變項為有無罹患精神分裂症，調整性別、年紀族群、所得收入、都市化程度、居住地域、糖尿病、高血壓、高血脂、肥胖症、心臟病、抗精神病藥物，為精神分裂症對於慢性腎臟病的調整藥物風險比。

表 17 多變量分析有無精神分裂症其後罹患慢性腎臟病的調整藥物風險比

變數	Hazard ratio	95%CI for hazard ratio	p-value
精神分裂症	1.49	1.18-1.87	0.001
性別			0.097
女	0.86	0.72-1.03	
男	1.00(參考組)		
年紀族群			<0.001
18-29	1.00(參考組)		
30-39	1.65	1.16-2.33	0.005
40-49	2.31	1.66-3.22	<0.001
50-59	3.00	2.11-4.28	<0.001
60-69	4.32	2.96-6.29	<0.001
≥70	5.38	3.72-7.79	<0.001
所得收入			0.480
0-17999	1.00(參考組)		
18000-34999	1.06	0.87-1.28	0.579
≥35000	0.87	0.63-1.20	0.389
都市化程度			0.353
直轄市	1.00(參考組)		
省轄市	0.83	0.57-1.21	0.336
縣轄市	1.16	0.90-1.49	0.260
鄉鎮	1.03	0.82-1.3	0.799
居住地域			0.397
北部	1.00(參考組)		
中部	1.01	0.78-1.31	0.928
南部	1.18	0.97-1.45	0.105
東部	1.12	0.67-1.84	0.669
慢性腎臟病共病			



糖尿病	2.15	1.74-2.67	<0.001
高血壓	1.61	1.29-2.00	<0.001
高血脂	1.24	1.00-1.53	0.052
肥胖症	0.87	0.36-2.12	0.756
心臟病	1.62	1.32-2.00	<0.001
抗精神病藥物	0.79	0.59-1.05	0.103

從表可得知，在 2003-2007 中，罹患精神分裂症的族群比沒有精神分裂症的族群，其三年內罹患慢性腎臟病的調整風險比為 1.49，調整風險比之 95%信賴區間為 1.18-1.87，p-value 為 0.001，可知有精神分裂症的病患比沒有罹患精神分裂者，有較高風險罹患慢性腎臟病，並達到統計上顯著相關差異。

2003-2007 年，在本研究 9352 個人口自起始日往後追蹤三年期間，女性比男性罹患慢性腎臟病之風險略低，未達顯著差異(HR=0.86；95% CI=0.72-1.03；P=0.097)。在年齡六個族群中，以 18-29 歲為參考組，其餘五組年齡族群皆比參考組更易罹患慢性腎臟病，也皆達統計上顯著差異，30-39 歲對比參考組(HR=1.65；95% CI=1.16-2.33；P=0.005)，40-49 歲對比參考組(HR=2.31；95% CI=1.66-3.22；P<0.001)，50-59 歲對比參考組(HR=3.00；95% CI=2.11-4.28；P<0.001)，60-69 歲對比參考組(HR=4.32；95% CI=2.96-6.29；P<0.001)，≥70 歲對比參考組(HR=5.38；95% CI=3.72-7.79；P<0.001)，可知年齡愈高族群，精神分裂症罹患慢性腎臟病之風險愈高，也皆達統計上顯著差異。

以月所得收入分成三個族群，收入小於台幣 18000 元，介於台幣 18000-34999 元，以及收入大於等於台幣 35000 元，在表可得知，所得收入經由其他干擾因子和共病相互調整後，和慢性腎臟病的罹患未達顯著差異相關(P=0.480)，以收入小於台幣 17999 元為參考組，收入介於台幣 18000-34999 元對比參考組(HR=1.06；95% CI=0.87-1.28；P=0.579)，收入大於等於台幣 35000 元對比參考組(HR=0.87；95% CI=0.63-1.20；P=0.389)，發現收入越高者其經過調整後，有較低的風險罹患慢性腎臟病，但未達統計上的顯著差異。

以都市化程度來探討，分成四個族群，以直轄市為參考組，可得知省轄市對比參考組(HR=0.83；95% CI=0.57-1.21；P=0.336)，縣轄市對比參考組(HR=1.16；95% CI=0.90-1.49；P=0.260)，鄉鎮對比參考組(HR=1.03；95% CI=0.82-1.30；P=0.799)，由表得知，經過干擾因子與共病相互調整後，都市化程度和慢性腎臟病在統計上無顯著相關(P=0.353)。

以居住地域來探討，分成四個族群，以北部為參考組，可得知中部對比參考組(HR=1.01；95% CI=0.78-1.31；P=0.928)，南部對比參考組(HR=1.18；95% CI=0.97-1.45；P=0.105)，東部對比參考組(HR=1.12；95% CI=0.67-1.84；P=0.669)，由表得知，經過干擾因子與共病相互調整後，居住地域和慢性腎臟病無顯著相關(P=0.397)。

以本研究所調查先前所發表論文之慢性腎臟病的共病來探討。以有無罹患糖

尿病觀點，經干擾因子和共病相互調整後，發現曾罹患過糖尿病的病患有較高風險罹患慢性腎臟病，達統計上顯著差異(HR=2.15；95% CI=1.74-2.67；P<0.001)。以有無罹患高血壓觀點而言，經干擾因子和共病相互調整後，發現曾罹患過高血壓的病患有較高風險罹患慢性腎臟病，達統計上顯著差異(HR=1.61；95% CI=1.29-2.00；P<0.001)。以有無罹患高血脂觀點，經干擾因子和共病相互調整後，發現曾罹患過高血脂的病患有稍微高風險罹患慢性腎臟病，未達統計上顯著差異(HR=1.24；95% CI=1.00-1.53；P=0.052)。以有無罹患肥胖症觀點，經干擾因子和共病相互調整後，發現曾罹患過肥胖症的病患與罹患慢性腎臟病，未達統計上顯著差異(HR=0.87；95% CI=0.36-2.12；P=0.756)。以有無罹患心臟病觀點，經干擾因子和共病相互調整後，發現曾罹患過心臟病的病患有較高風險罹患慢性腎臟病，達統計上顯著差異(HR=1.62；95% CI=1.32-2.00；P<0.001)。而以有無服用抗精神病藥物而言，經干擾因子和共病相互調整後，發現有服用抗精神病藥物並無較高風險罹患慢性腎臟病，未達統計上顯著差異(HR=0.79；95% CI=0.59-1.05；P=0.103)。

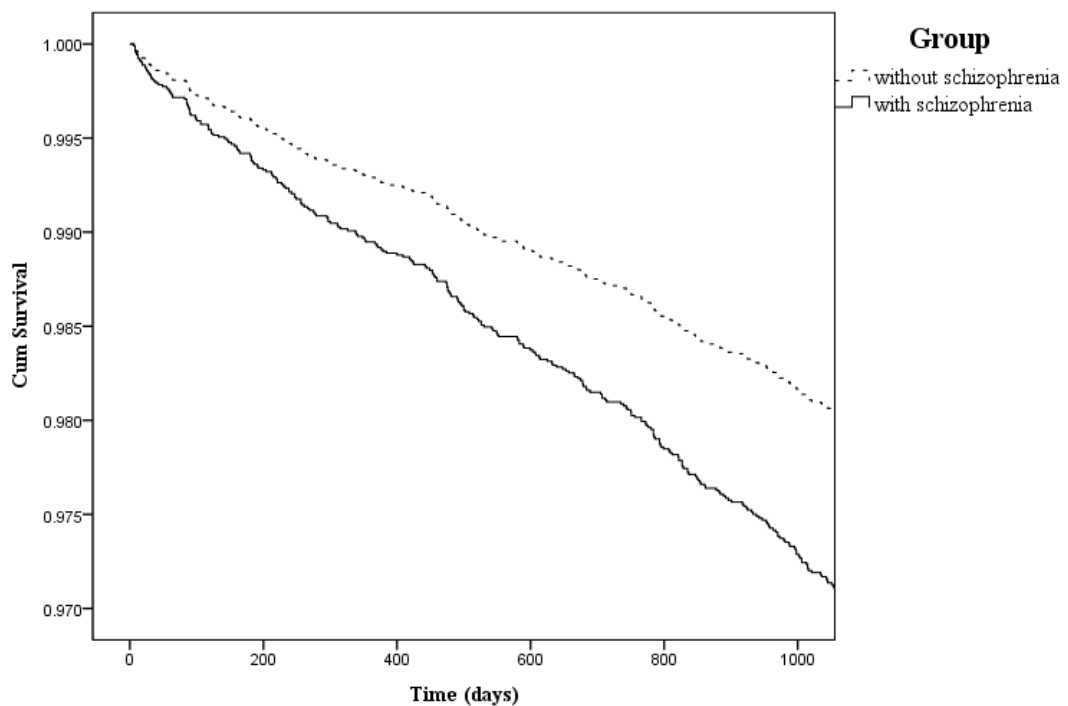


圖 18 有無精神分裂症之後罹患慢性腎臟病之調整抗精神病藥物後存活曲線

由此可見，精神分裂症、糖尿病、高血壓和心臟病，經過彼此干擾的調整後，皆為慢性腎臟病的危險因子，其中糖尿病、高血壓和心臟病已被先前的論文發表證實是慢性腎臟病的危險因子，而經過干擾因子、共病、抗精神病藥物的調整後，本研究是第一個發現與提出精神分裂症是慢性腎臟病的一個危險因子。

## 4.7 精神分裂症病患有無服用典型抗精神病藥物與慢性腎臟病

### 之探討

在本研究中，2003-2007 年共有 2338 位精神分裂症病患，從健保資料庫每位病患追蹤三年並記錄有無服用十種典型抗精神病藥物。使用多變量羅吉斯迴歸分析，其依變項為病人有無罹患慢性腎臟病，自變項為精神分裂症病患有無服用典型抗精神病藥物，並調整性別、年紀族群、所得收入、都市化程度、居住地域、糖尿病、高血壓、高血脂、肥胖症、心臟病等干擾因子與共病，為精神分裂症有無服用典型抗精神病藥物對於慢性腎臟病的調整勝算比。

表 18 精神分裂症病患有無服用典型抗精神病藥物罹患慢性腎臟病的調整勝算比

變數	Odds ratio	95%CI for odds ratio	p-value
典型抗精神病藥物	1.47	0.86-2.53	0.159
性別			0.398
女	0.84	0.55-1.27	
男	1.00(參考組)		
年紀族群			0.046
18-29	1.00(參考組)		
30-39	1.50	0.74-3.07	0.261
40-49	2.32	1.17-4.62	0.017
50-59	2.07	0.93-4.62	0.075
60-69	3.12	1.25-7.75	0.014
≥70	3.91	1.62-9.45	<0.001
所得收入			0.648
0-17999	1.00(參考組)		
18000-34999	0.84	0.52-1.33	0.454
≥35000	0.67	0.20-2.26	0.523
都市化程度			0.248
直轄市	1.00(參考組)		
省轄市	0.80	0.34-1.87	0.601
縣轄市	1.15	0.62-2.12	0.651
鄉鎮	0.69	0.39-1.24	0.217
居住地域			0.935
北部	1.00(參考組)		
中部	0.86	0.47-1.57	0.629

南部	0.96	0.58-1.56	0.860
東部	1.20	0.39-3.69	0.746
慢性腎臟病共病			
糖尿病	1.92	1.14-3.26	0.015
高血壓	1.77	1.06-2.97	0.030
高血脂	0.96	0.55-1.68	0.897
肥胖症	1.90	0.49-7.32	0.350
心臟病	2.28	1.43-3.64	<0.001

從表可得知，在 2003-2007 中 2338 位罹患精神分裂症的病患，其有服用典型抗精神病藥物比沒有服用典型抗精神病藥物的病患，其三年內罹患慢性腎臟病的調整勝算比為 1.47，調整勝算比之 95% 信賴區間為 0.86-2.53，p-value 為 0.159，可知精神分裂症的病患其有服用典型抗精神病藥物比沒有服用典型抗精神病藥物者，有較高勝算罹患慢性腎臟病，但未達到統計上顯著差異。

2338 位罹患精神分裂症的病患，自起始日往後追蹤三年期間，女性比男性罹患慢性腎臟病之勝算略低，未達顯著差異(OR=0.84；95% CI=0.55-1.27；P=0.398)。在年齡六個族群中，以 18-29 歲為參考組，30-39 歲對比參考組(OR =1.50；95% CI=0.74-3.07；P=0.261)，40-49 歲對比參考組(OR =2.32；95% CI=1.17-4.62；P=0.017)，50-59 歲對比參考組(OR =2.07；95% CI=0.93-4.62；P=0.075)，60-69 歲對比參考組(OR =3.12；95% CI=1.25-7.75；P<0.014)，≥70 歲對比參考組(OR =3.91；95% CI=1.62-9.45；P<0.001)，可知年齡愈高族群，精神分裂症罹患慢性腎臟病之勝算愈高，以年齡族群整體而言，其與之後罹患慢性腎臟病也皆達統計上顯著差異(P=0.046)。

以月所得收入分成三個族群，收入小於台幣 18000 元，介於台幣 18000-34999 元，以及收入大於等於台幣 35000 元，在表可得知，所得收入經由其他干擾因子和共病相互調整後，和慢性腎臟病的罹患未達顯著差異相關(P=0.648)，以收入小於台幣 17999 元為參考組，收入介於台幣 18000-34999 元對比參考組(OR=0.84；95% CI=0.52-1.33；P=0.454)，收入大於等於台幣 35000 元對比參考組(OR=0.67；95% CI=0.20-2.26；P=0.523)，發現收入越高者其經過調整後，有較低的勝算罹患慢性腎臟病，但未達統計上的顯著差異。

以都市化程度來探討，分成四個族群，以直轄市為參考組，可得知省轄市對比參考組(OR=0.80；95% CI=0.34-1.87；P=0.601)，縣轄市對比參考組(OR=1.15；95% CI=0.62-2.12；P=0.651)，鄉鎮對比參考組(OR=0.69；95% CI=0.39-1.24；P=0.217)，由表得知，經過干擾因子與共病相互調整後，都市化程度和慢性腎臟病在統計上無顯著相關(P=0.248)。

以居住地域來探討，分成四個族群，以北部為參考組，可得知中部對比參考組(OR=0.86；95% CI=0.47-1.57；P=0.629)，南部對比參考組(OR=0.96；95% CI=0.58-1.56；P=0.860)，東部對比參考組(OR=1.20；95% CI=0.39-3.69；P=0.746)，由表得知，經過干擾因子與共病相互調整後，居住地域和慢性腎臟病無顯著相關。

( $P=0.935$ )。

以本研究所調查先前所發表論文之慢性腎臟病的共病來探討。以有無罹患糖尿病觀點，經干擾因子和共病相互調整後，發現在精神分裂症 2338 位病患中，曾罹患過糖尿病的病患有較高勝算罹患慢性腎臟病，達統計上顯著差異( $OR=1.92$ ； $95\% CI=1.14-3.26$ ； $P=0.015$ )。以有無罹患高血壓觀點而言，經干擾因子和共病相互調整後，發現曾罹患過高血壓的病患有較高勝算罹患慢性腎臟病，達統計上顯著差異( $OR=1.77$ ； $95\% CI=1.06-2.97$ ； $P=0.030$ )。以有無罹患高血脂觀點，經干擾因子和共病相互調整後，發現精神分裂症病患曾罹患過高血脂的病患與之後罹患慢性腎臟病，未達統計上顯著差異( $OR=0.96$ ； $95\% CI=0.55-1.68$ ； $P=0.897$ )。以有無罹患肥胖症觀點，經干擾因子和共病相互調整後，發現精神分裂症病患曾罹患過肥胖症與之後罹患慢性腎臟病，未達統計上顯著差異( $OR=1.90$ ； $95\% CI=0.49-7.32$ ； $P=0.350$ )。以有無罹患心臟病觀點，經干擾因子和共病相互調整後，發現精神分裂症病患曾罹患心臟病有較高勝算罹患慢性腎臟病，達統計上顯著差異( $OR=2.28$ ； $95\% CI=1.43-3.64$ ； $P<0.001$ )。由此可見，在 2338 位精神分裂症病患中，若有罹患糖尿病、高血壓和心臟病，經過干擾因子的調整後，有更高的勝算罹患慢性腎臟病，其中糖尿病、高血壓和心臟病已被先前的論文發表證實是慢性腎臟病的危險因子。

對 2338 位精神分裂症病患做進一步細部十項典型藥物分析，無論病患是單一或多重藥物治療，計算精神分裂症病患有無服用十種典型抗精神病藥物，往後追蹤三年其罹患慢性腎臟病的調整勝算比。使用多變量羅吉斯迴歸模型，其依變項為病人有無罹患慢性腎臟病，自變項為精神分裂症病患有無服用十種典型抗精神病藥物，並調整性別、年紀族群、所得收入、都市化程度、居住地域、糖尿病、高血壓、高血脂、肥胖症、心臟病等干擾因子與共病，為精神分裂症有無十種典型抗精神病藥物對於慢性腎臟病的調整勝算比。其中若服用某類藥物人數小於 30，因未達統計上計算意義，所以不列入分析。



表 19 精神分裂症有無服用十種典型抗精神病藥物罹患慢性腎臟病的調整勝算比

Monotherapy & Polytherapy					
典型 抗精神病藥物	服用人數	未服用人數 (參考組)	Adjusted odds ratio <sup>a</sup>	95%CI for odds ratio	p-value
Chlorpromazin	171	2167	1.12	0.60-2.09	0.722
Clopentixol	22	2316	---	---	---
Clothiapine	120	2218	1.74	0.93-3.27	0.086
Flupentixol	439	1899	0.60	0.36-0.99	0.044
Haloperidol	0	2338	---	---	---
Loxapine	20	2318	---	---	---
Pimozide	2	2336	---	---	---
Sulpiride	957	1381	1.12	0.79-1.57	0.535
Thioridazine	69	2269	1.86	0.84-4.12	0.126
Trifluoperazine	75	2263	0.85	0.30-2.41	0.762

<sup>a</sup> 調整干擾因素包含性別、年紀族群、所得收入、都市化程度、居住地域、糖尿病、高血壓、高血脂、肥胖症、心臟病。

從表中可得知，在 2338 位精神分裂症病患中，自診斷精神分裂症起追蹤三年內，曾服用 Chlorpromazin 藥物有 171 位，以未曾服用 Chlorpromazin 藥物 2167 人為參考組，經過十項干擾因子調整後，其曾服用 Chlorpromazin 藥物的精神分裂症病患，比參考組有 1.12 倍勝算罹患慢性腎臟病，但未達統計上顯著差異(95% CI=0.60-2.09; P=0.722)。曾服用 Clopentixol 藥物有 22 位，因為人數過少小於 30 位，未達統計上計算意義，所以不列入分析。曾服用 Clothiapine 藥物有 120 位，以未曾服用 Clothiapine 藥物 2218 人為參考組，其曾服用 Clothiapine 藥物的精神分裂症病患，經過十項干擾因子調整後，比參考組有 1.74 倍勝算罹患慢性腎臟病，但未達統計上顯著差異(95% CI=0.93-3.27; P=0.086)。曾服用 Flupentixol 藥物有 439 位，以未曾服用 Flupentixol 藥物 1899 人為參考組，經過十項干擾因子調整後，其曾服用 Flupentixol 藥物的精神分裂症病患，比參考組有 0.60 倍勝算罹患慢性腎臟病，達統計上顯著差異(95% CI=0.36-0.99; P=0.044)。曾服用 Haloperidol 藥物有 0 位，因為人數過少小於 30 位，未達統計上計算意義，所以不列入分析。曾服用 Loxapine 藥物有 20 位，因為人數過少小於 30 位，未達統計上計算意義，所以不列入分析。曾服用 Pimozide 藥物有 2 位，因為人數過少小於 30 位，未達統計上計算意義，所以不列入分析。曾服用 Sulpiride 藥物有 957 位，以未曾服用 Sulpiride 藥物 1381 人為參考組，其曾服用 Sulpiride 藥物的精神分裂症病患，經過十項干擾因子調整後，比參考組有 1.12 倍勝算罹患慢性腎臟病，但未達統計上顯著差異(95% CI=0.79-1.57; P=0.535)。曾服用 Thioridazine 藥物有 69 位，以未曾服用 Thioridazine 藥物 2269 人為參考組，其曾服用 Thioridazine 藥物的精神分裂症病患，經過十項干擾因子調整後，比參考組有 1.86 倍勝算罹患慢性腎臟病，但未達統計上顯著差

異(95% CI=0.84-4.12; P=0.126)。曾服用 Trifluoperazine 藥物有 75 位，以未曾服用 Trifluoperazine 藥物 2263 人為參考組，其曾服用 Trifluoperazine 藥物的精神分裂症病患，經過十項干擾因子調整後，比參考組有 0.85 倍勝算罹患慢性腎臟病，但未達統計上顯著差異(95% CI=0.30-2.41; P=0.762)。

在本研究 2338 位精神分裂症病患中，無論是以綜合十種典型藥物服用的情況，或是細分每一種典型藥物的服用情況，調整相同干擾因子與共病後，精神分裂症病患服用典型抗精神病藥物，對於其之後罹患慢性腎臟病，並沒有統計上顯著相關影響。

#### 4.8 精神分裂症病患有無服用非典型抗精神病藥物與慢性腎臟

##### 病之探討

在本研究中，2003-2007 年共有 2338 位精神分裂症病患，從健保資料庫每位病患追蹤三年並記錄有無服用七種非典型抗精神病藥物。使用多變量羅吉斯迴歸分析，其依變項為病人有無罹患慢性腎臟病，自變項為精神分裂症病患有無服用典型抗精神病藥物，並調整性別、年紀族群、所得收入、都市化程度、居住地域、糖尿病、高血壓、高血脂、肥胖症、心臟病等干擾因子與共病，為精神分裂症有無服用非典型抗精神病藥物對於慢性腎臟病的調整勝算比。

表 20 精神分裂症有無服用非典型抗精神病藥物罹患慢性腎臟病的調整勝算比

變數	Odds ratio	95%CI for odds ratio	p-value
非典型抗精神病藥物	1.53	0.92-2.55	0.104
性別			0.295
女	0.81	0.55-1.2	
男	1.00(參考組)		
年紀族群			<0.001
18-29	1.00(參考組)		
30-39	1.28	0.64-2.59	0.486
40-49	2.58	1.37-4.84	<0.001
50-59	2.81	1.36-5.82	0.005
60-69	7.28	3.4-15.59	<0.001
≥70	5.60	2.63-11.9	<0.001
所得收入			0.599
0-17999	1.00(參考組)		
18000-34999	1.22	0.8-1.85	0.359

≥35000	0.85	0.29-2.48	0.771
都市化程度			0.117
直轄市	1.00(參考組)		
省轄市	1.19	0.58-2.45	0.639
縣轄市	1.01	0.58-1.76	0.961
鄉鎮	0.64	0.37-1.08	0.092
居住地域			0.932
北部	1.00(參考組)		
中部	1.05	0.59-1.85	0.875
南部	1.16	0.74-1.82	0.512
東部	1.06	0.38-2.95	0.916
慢性腎臟病共病			
糖尿病	2.18	1.31-3.61	<0.001
高血壓	1.27	0.79-2.06	0.328
高血脂	0.83	0.47-1.45	0.506
肥胖症	0.93	0.19-4.62	0.927
心臟病	1.77	1.12-2.81	0.015

從表可得知，在 2003-2007 中 2338 位罹患精神分裂症的病患，其有服用非典型抗精神病藥物比沒有服用非典型抗精神病藥物的病患，其三年內罹患慢性腎臟病的調整勝算比為 1.53，調整勝算比之 95% 信賴區間為 0.92-2.55，p-value 為 0.104，可知精神分裂症的病患其有服用非典型抗精神病藥物比沒有服用非典型抗精神病藥物者，有較高勝算罹患慢性腎臟病，但未達到統計上顯著差異。

2338 位罹患精神分裂症的病患，自起始日往後追蹤三年期間，女性比男性罹患慢性腎臟病之勝算略低，未達顯著差異(OR=0.81；95% CI=0.55-1.20；P=0.295)。在年齡六個族群中，以 18-29 歲為參考組，30-39 歲對比參考組(OR =1.28；95% CI=0.64-2.59；P=0.486)，40-49 歲對比參考組(OR =2.58；95% CI=1.37-4.84；P<0.001)，50-59 歲對比參考組(OR =2.81；95% CI=1.36-5.82；P=0.005)，60-69 歲對比參考組(OR =7.28；95% CI=3.40-15.59；P<0.001)，≥70 歲對比參考組(OR =5.60；95% CI=2.63-11.90；P<0.001)，可知年齡愈高族群，服用非典型抗精神病藥物罹患慢性腎臟病之勝算愈高，以年齡族群整體而言，其與之後罹患慢性腎臟病也皆達統計上顯著差異(P<0.001)。

以月所得收入分成三個族群，收入小於台幣 18000 元，介於台幣 18000-34999 元，以及收入大於等於台幣 35000 元，在表可得知，所得收入經由其他干擾因子和共病相互調整後，和慢性腎臟病的罹患未達顯著差異相關(P=0.599)，以收入小於台幣 17999 元為參考組，收入介於台幣 18000-34999 元對比參考組(OR=1.22；95% CI=0.80-1.85；P=0.359)，收入大於等於台幣 35000 元對比參考組(OR=0.85；95% CI=0.29-2.48；P=0.771)，發現收入越高者其經過調整後，有較低的勝算罹患慢性

腎臟病，但未達統計上的顯著差異。

以都市化程度來探討，分成四個族群，以直轄市為參考組，可得知省轄市對比參考組(OR=1.19; 95% CI=0.58-2.45; P=0.639)，縣轄市對比參考組(OR=1.01; 95% CI=0.58-1.76; P=0.961)，鄉鎮對比參考組(OR=0.64; 95% CI=0.37-1.08; P=0.092)，由表得知，經過干擾因子與共病相互調整後，都市化程度和慢性腎臟病在統計上無顯著相關(P=0.117)。

以居住地域來探討，分成四個族群，以北部為參考組，可得知中部對比參考組(OR=1.05; 95% CI=0.59-1.85; P=0.875)，南部對比參考組(OR=1.16; 95% CI=0.74-1.82; P=0.512)，東部對比參考組(OR=1.06; 95% CI=0.38-2.95; P=0.916)，由表得知，經過干擾因子與共病相互調整後，居住地域和慢性腎臟病無顯著相關(P=0.932)。

以本研究所調查先前所發表論文之慢性腎臟病的共病來探討。以有無罹患糖尿病觀點，經干擾因子和共病相互調整後，發現在精神分裂症 2338 位病患中，曾罹患過糖尿病的病患有較高勝算罹患慢性腎臟病，達統計上顯著差異(OR=2.18; 95% CI=1.31-3.61; P<0.001)。以有無罹患高血壓觀點而言，經干擾因子和共病相互調整後，發現曾罹患過高血壓的病患有較高勝算罹患慢性腎臟病，達統計上顯著差異(OR=1.27; 95% CI=0.79-2.06; P=0.328)。以有無罹患高血脂觀點，經干擾因子和共病相互調整後，發現精神分裂症病患曾罹患過高血脂的病患有較高勝算罹患慢性腎臟病，未達統計上顯著差異(OR=0.83; 95% CI=0.47-1.45; P=0.506)。以有無罹患肥胖症觀點，經干擾因子和共病相互調整後，發現精神分裂症病患曾罹患過肥胖症與之後罹患慢性腎臟病，未達統計上顯著差異(OR=0.93; 95% CI=0.19-4.62; P=0.927)。以有無罹患心臟病觀點，經干擾因子和共病相互調整後，發現精神分裂症病患曾罹患心臟病有較高勝算罹患慢性腎臟病，達統計上顯著差異(OR=1.77; 95% CI=1.12-2.81; P=0.015)。由此可見，在 2338 位精神分裂症病患中，若有罹患糖尿病和心臟病，經過干擾因子的調整後，有更高的勝算罹患慢性腎臟病，糖尿病和心臟病已被先前的論文發表證實是慢性腎臟病的危險因子。

對 2338 位精神分裂症病患做進一步細部七項非典型藥物分析，無論病患是單一或多重藥物治療，計算精神分裂症病患有無服用七種非典型抗精神病藥物，往後追蹤三年其罹患慢性腎臟病的調整勝算比。使用多變量羅吉斯迴歸模型，其依變項為病人有無罹患慢性腎臟病，自變項為精神分裂症病患有無服用七種非典型抗精神病藥物，並調整性別、年紀族群、所得收入、都市化程度、居住地域、糖尿病、高血壓、高血脂、肥胖症、心臟病等干擾因子與共病，為精神分裂症有無七種非典型抗精神病藥物對於慢性腎臟病的調整勝算比。其中若服用某類藥物人數小於 30，因未達統計上計算意義，所以不列入分析。



表 21 精神分裂症有無服用七種非典型抗精神病藥物罹患慢性腎臟病的調整勝算比

Monotherapy & Polytherapy					
非典型 抗精神病藥物	服用人數	未服用人數 (參考組)	Adjusted odds ratio <sup>a</sup>	95%CI for odds ratio	p-value
Amisulpride	243	2095	1.29	0.74-2.26	0.373
Aripiprazole	174	2164	0.74	0.33-1.64	0.450
Clozapine	88	2250	0.49	0.15-1.60	0.233
Olanzapine	386	1952	0.58	0.33-1.01	0.055
Quetiapine	454	1884	1.25	0.85-1.85	0.254
Risperidone	1006	1332	0.98	0.70-1.38	0.906
Zotepine	232	2106	1.33	0.78-2.27	0.297

<sup>a</sup> 調整干擾因素包含性別、年紀族群、所得收入、都市化程度、居住地域、糖尿病、高血壓、高血脂、肥胖症、心臟病。

從表中可得知，在 2338 位精神分裂症病患中，自診斷精神分裂症起追蹤三年內，曾服用 Amisulpride 藥物有 243 位，以未曾服用 Amisulpride 藥物 2095 人為參考組，經過十項干擾因子調整後，其曾服用 Amisulpride 藥物的精神分裂症病患，比參考組有 1.29 倍勝算罹患慢性腎臟病，但未達統計上顯著差異(95% CI=0.74-2.26; P=0.373)。曾服用 Aripiprazole 藥物有 174 位，以未曾服用 Aripiprazole 藥物 2164 人為參考組，經過十項干擾因子調整後，其曾服用 Aripiprazole 藥物的精神分裂症病患，比參考組有 0.74 倍勝算罹患慢性腎臟病，但未達統計上顯著差異(95% CI=0.33-1.64; P=0.450)。曾服用 Clozapine 藥物有 88 位，以未曾服用 Clozapine 藥物 2250 人為參考組，經過十項干擾因子調整後，其曾服用 Clozapine 藥物的精神分裂症病患，比參考組有 0.49 倍勝算罹患慢性腎臟病，但未達統計上顯著差異(95% CI=0.15-1.60; P=0.233)。曾服用 Olanzapine 藥物有 386 位，以未曾服用 Olanzapine 藥物 1952 人為參考組，經過十項干擾因子調整後，其曾服用 Olanzapine 藥物的精神分裂症病患，比參考組有 0.58 倍勝算罹患慢性腎臟病，但未達統計上顯著差異(95% CI=0.33-1.01; P=0.055)。曾服用 Quetiapine 藥物有 454 位，以未曾服用 Quetiapine 藥物 1884 人為參考組，經過十項干擾因子調整後，其曾服用 Quetiapine 藥物的精神分裂症病患，比參考組有 1.25 倍勝算罹患慢性腎臟病，但未達統計上顯著差異(95% CI=0.85-1.85; P=0.254)。曾服用 Risperidone 藥物有 1006 位，以未曾服用 Risperidone 藥物 1332 人為參考組，經過十項干擾因子調整後，其曾服用 Risperidone 藥物的精神分裂症病患，比參考組有 0.98 倍勝算罹患慢性腎臟病，但未達統計上顯著差異(95% CI=0.70-1.38; P=0.906)。曾服用 Zotepine 藥物有 232 位，以未曾服用 Zotepine 藥物 2106 人為參考組，經過十項干擾因子調整後，其曾服用 Zotepine 藥物的精神分裂症病患，比參考組有 1.33 倍勝算罹患慢性腎臟病，但未達統計上顯著差異(95% CI=0.78-2.27; P=0.297)。



在本研究 2338 位精神分裂症病患中，無論是以綜合七種非典型藥物服用的情況，或是細分每一種非典型藥物的服用情況，調整相同干擾因子與共病後，精神分裂症病患服用非典型抗精神病藥物，對於其之後罹患慢性腎臟病，並沒有統計上顯著相關影響。

## 第五章 結論與展望

### 5.1 研究討論與結論

本研究發現精神分裂症與慢性腎臟病具有相關性，利用健保資料庫取出 2003-2007 五年期間初次診斷精神分裂症的病患，並於 2000-2002 年濾除罹患精神分裂症、慢性腎臟病診斷的病患，而在首次罹患精神分裂症後，追蹤三年罹患慢性腎臟病以及其共病罹患情形，並紀錄罹患精神分裂症後三年期間，服用十七種抗精神病藥物的情形。

由上述的研究設計以及流行病學發展已久的統計方法，使用多變量 cox 迴歸模型，在調整干擾因子與慢性腎臟病共病後，發現精神分裂症病患其三年內有較高風險罹患慢性腎臟病(調整風險比為 1.33，信賴區間(1.10-1.61)， $p$ -value=0.004)，而存活分析也顯示有無罹患精神分裂症其後三年是否罹患慢性腎臟病的存活曲線有顯著差異(log-rank  $p$ -value<0.001)，所以由以上統計模型推估精神分裂症病患其後有較高風險罹患慢性腎臟病。

然而，健保資料庫有珍貴的全台灣投保病患的就醫資料，本研究找出精神分裂症與慢性腎臟病之關聯性，同時也希望利用寶貴的健保資料庫資料找出其中的成因，所以本研究中深入探討精神分裂症病患之後罹患慢性腎臟病，是否與抗精神病藥物有關。

近幾十年，抗精神病藥物的副作用一直被相關生物學家、醫生重視與探討著。由於典型抗精神病藥物會造成錐體外症候群、不良自主神經系統.....等嚴重的副作用[153]，所以在 1990 年後發明了非典型抗精神病藥物，但有相關已發表研究顯示非典型抗精神病藥物會造成心血管疾病與糖尿病[154-160]。所以，在本研究進一步使用多變量 cox 迴歸模型，調整干擾因子、慢性腎臟病共病等十項干擾因素後，發現精神分裂症病患其三年內依舊有較高風險罹患慢性腎臟病(調整風險比 1.33，信賴區間 1.10-1.61， $p$ -value=0.004)，所以由多變量統計模型推估精神分裂症病患是罹患慢性腎臟病的獨立危險因子。

綜合以上結論，簡而言之，本研究發現精神分裂症病患之後會顯著罹患慢性腎臟病之風險，在調整干擾因子、共病後，精神分裂症依舊為慢性腎臟病的獨立危險因子(調整風險比 1.33，信賴區間 1.10-1.61， $p$ -value=0.004)。在本研究統計十七種抗精神病藥物中，精神分裂症病患服用抗精神病藥物並不會增加罹患慢性腎臟病的風險，未達統計上顯著差異。目前已有文獻發表精神分裂症病患服用抗精神病藥

物，會增加罹患慢性腎臟病的共病，如：糖尿病、高血壓、高血脂、心臟病的勝算，是否因藥物關係先導致糖尿病、高血壓、高血脂、心臟病之慢性腎臟病共病，之後才導致慢性腎臟病，其生物機制有待更進一步實驗確認。

## 5.2 研究限制

健保資料庫含有大量病人就診資料，促使近幾年大量被發表探勘，以流行病學統計方式找出疾病的關聯性，提供臨床醫生或是生物學家做進一步實驗之先備知識。健保資料庫百萬人口歸人檔其資料非常寶貴，但是並未提供對於精神分裂症與慢性腎臟病之研究定義，甚至於慢性腎臟病的共病資料如何取得與定義，皆未明確指示，而本研究之研究設計與統計方法，皆是參考大量健保資料庫已發表文獻，或是流行病學相關書籍其做法而加以調整修改，其健保資料庫並未有生化值、抽菸習慣、飲酒習慣之病人生活型態之紀錄，這些限制或許將來可以用問卷或是臨床實驗加以分析探討。

## 5.3 未來展望

本研究是第一個利用台灣健保資料庫百萬歸人檔，使用流行病學數據統計分析方式，指出精神分裂症病患較高的風險罹患慢性腎臟病，並與精神分裂症病患服用抗精神病藥物無統計上顯著相關。本研究希望提供臨床醫生或生物學家為一研究新發現，是否有其生物機制可依循，有待醫生或生物學家進一步探討。

## 參考文獻

1. Fusar-Poli, P. and P. Politi, *Paul Eugen Bleuler and the birth of Schizophrenia (1908)*. Am J Psychiatry, 2008. **165**(11): p. 1407.
2. Shaw, S.H., et al., *A genome-wide search for Schizophrenia susceptibility genes*. Am J Med Genet, 1998. **81**(5): p. 364-76.
3. Schmidt, M.H., *Diagnostic criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV*. Zeitschrift Fur Kinder-Und Jugendpsychiatrie Und Psychotherapie, 1999. **27**(1): p. 77-77.
4. Higaki, T., et al., *Quantification and cluster analysis of actin cytoskeletal structures in plant cells: role of actin bundling in stomatal movement during diurnal cycles in Arabidopsis guard cells*. Plant J, 2010. **61**(1): p. 156-65.
5. Kelly, D.L., *Treatment considerations in women with schizophrenia*. J Womens Health (Larchmt), 2006. **15**(10): p. 1132-40.
6. Russell, A.T., *The clinical presentation of childhood-onset schizophrenia*. Schizophr Bull, 1994. **20**(4): p. 631-46.
7. Roberson, C., *Schizophrenia*. Ala Nurse, 2009. **36**(2): p. 6-8.
8. Sernyak, M.J., et al., *Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of Schizophrenia*. American Journal of Psychiatry, 2002. **159**(4): p. 561-566.
9. Gaebel, W., et al., *Schizophrenia practice guidelines: international survey and comparison*. Br J Psychiatry, 2005. **187**: p. 248-55.
10. Shirzadi, A.A. and S.N. Ghaemi, *Side effects of atypical antipsychotics: extrapyramidal symptoms and the metabolic syndrome*. Harv Rev Psychiatry, 2006. **14**(3): p. 152-64.
11. Stahl, S.M., *Polypharmacy in schizophrenia: A fuzzy concept - Dr. Stahl replies*. Journal of Clinical Psychiatry, 2003. **64**(9): p. 1132-1133.
12. Tandon, R. and M.D. Jibson, *Extrapyramidal side effects of antipsychotic treatment: scope of problem and impact on outcome*. Ann Clin Psychiatry, 2002. **14**(2): p. 123-9.
13. Jesic, M.P., et al., *Extrapyramidal syndromes caused by antipsychotics*. Med Pregl, 2012. **65**(11-12): p. 521-6.
14. Haddad, P.M., et al., *Antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects in first episode psychosis: a systematic review of head-head comparisons*. J Psychopharmacol, 2012. **26**(5 Suppl): p. 15-26.
15. Nadkarni, A., et al., *Medical costs and utilization in patients with depression treated with adjunctive atypical antipsychotic therapy*. Clinicoecon Outcomes

- Res, 2013. **5**: p. 49-57.
16. Kapur, S. and D. Mamo, *Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2003. **27**(7): p. 1081-90.
  17. Tamminga, C.A., R.W. Buchanan, and J.M. Gold, *The role of negative symptoms and cognitive dysfunction in schizophrenia outcome*. Int Clin Psychopharmacol, 1998. **13 Suppl 3**: p. S21-6.
  18. Tandon, R. and U. Halbreich, *The second-generation 'atypical' antipsychotics: similar improved efficacy but different neuroendocrine side effects*. Psychoneuroendocrinology, 2003. **28 Suppl 1**: p. 1-7.
  19. Ucok, A. and W. Gaebel, *Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview*. World Psychiatry, 2008. **7**(1): p. 58-62.
  20. Meyer, J.M. and C.E. Koro, *The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review*. Schizophr Res, 2004. **70**(1): p. 1-17.
  21. Nasrallah, H.A. and J.W. Newcomer, *Atypical antipsychotics and metabolic dysregulation: evaluating the risk/benefit equation and improving the standard of care*. J Clin Psychopharmacol, 2004. **24**(5 Suppl 1): p. S7-14.
  22. Wu, R.R., et al., *Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia*. Psychopharmacology (Berl), 2006. **186**(4): p. 572-8.
  23. Meyer, J., C.E. Koro, and G.J. L'Italien, *The metabolic syndrome and schizophrenia: a review*. Int Rev Psychiatry, 2005. **17**(3): p. 173-80.
  24. Henderson, D.C., *Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: how strong is the evidence?* CNS Drugs, 2002. **16**(2): p. 77-89.
  25. Cohen, D., *Atypical antipsychotics and new onset diabetes mellitus. An overview of the literature*. Pharmacopsychiatry, 2004. **37**(1): p. 1-11.
  26. Newcomer, J.W., *Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review*. CNS Drugs, 2005. **19 Suppl 1**: p. 1-93.
  27. Schneider, L.S., K.S. Dagerman, and P. Insel, *Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials*. JAMA, 2005. **294**(15): p. 1934-43.
  28. Cooper, E., *Online drug information resources: free alternatives*. Med Ref Serv Q, 2008. **27**(1): p. 97-103.
  29. Johnson, C.A., et al., *Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part I. Definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors*. Am Fam Physician, 2004. **70**(5): p. 869-76.
  30. National Kidney, F., *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney*



- disease: evaluation, classification, and stratification*. Am J Kidney Dis, 2002. **39**(2 Suppl 1): p. S1-266.
31. Klatsky, A.L., et al., *Alcohol consumption and blood pressure Kaiser-Permanente Multiphasic Health Examination data*. N Engl J Med, 1977. **296**(21): p. 1194-200.
  32. MacMahon, S.W. and R.N. Norton, *Alcohol and hypertension: implications for prevention and treatment*. Ann Intern Med, 1986. **105**(1): p. 124-6.
  33. Marmot, M. and E. Brunner, *Alcohol and cardiovascular disease: the status of the U shaped curve*. BMJ, 1991. **303**(6802): p. 565-8.
  34. Thomas, N. and R. Bryar, *An evaluation of a self-management package for people with diabetes at risk of chronic kidney disease*. Prim Health Care Res Dev, 2013: p. 1-11.
  35. Sakraida, T.J. and M.V. Robinson, *Mental health and relational self-management experiences of patients with type 2 diabetes and stage 3 chronic kidney disease*. Issues Ment Health Nurs, 2012. **33**(11): p. 786-96.
  36. Assogba, G.F., et al., *Prevalence, screening and treatment of chronic kidney disease in people with type 2 diabetes in France: the ENTRED surveys (2001 and 2007)*. Diabetes Metab, 2012. **38**(6): p. 558-66.
  37. Jurkovitz, C.T., et al., *Association between lack of health insurance and risk of death and ESRD: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP)*. Am J Kidney Dis, 2013. **61**(4 Suppl 2): p. S24-32.
  38. Mahfoud, F., D. Linz, and M. Bohm, *[Heart and kidneys. Renal denervation as therapy for hypertension]*. Herz, 2013. **38**(1): p. 67-75; quiz 76-8.
  39. Yano, Y. and G.L. Bakris, *Recognition and management of masked hypertension: A review and novel approach*. J Am Soc Hypertens, 2013. **7**(3): p. 244-52.
  40. Chang, T.I., et al., *Risk factors for ESRD in individuals with preserved estimated GFR with and without albuminuria: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP)*. Am J Kidney Dis, 2013. **61**(4 Suppl 2): p. S4-11.
  41. Thomas, R., A. Kanso, and J.R. Sedor, *Chronic kidney disease and its complications*. Prim Care, 2008. **35**(2): p. 329-44, vii.
  42. Snively, C.S. and C. Gutierrez, *Chronic kidney disease: prevention and treatment of common complications*. Am Fam Physician, 2004. **70**(10): p. 1921-8.
  43. Flores, J.C., et al., *[Clinical guidelines on identification, management and complications of chronic kidney disease]*. Rev Med Chil, 2009. **137**(1): p. 137-77.
  44. Sera, N., et al., *The association between chronic kidney disease and cardiovascular disease risk factors in atomic bomb survivors*. Radiat Res, 2013. **179**(1): p. 46-52.
  45. McClellan, W.M., et al., *Chronic kidney disease is often unrecognized among*



- patients with coronary heart disease: The REGARDS Cohort Study.* Am J Nephrol, 2009. **29**(1): p. 10-7.
46. Polonsky, T.S. and G.L. Bakris, *Chronic kidney disease: a coronary heart disease equivalent?* Lancet, 2012. **380**(9844): p. 783-5.
  47. Athyros, V.G., et al., *Stage of chronic kidney disease and severity of coronary heart disease manifestation.* Expert Opin Pharmacother, 2012. **13**(4): p. 457-60.
  48. Ramkumar, N., et al., *Association of obesity with inflammation in chronic kidney disease: a cross-sectional study.* J Ren Nutr, 2004. **14**(4): p. 201-7.
  49. Hall, J.E., et al., *Is obesity a major cause of chronic kidney disease?* Adv Ren Replace Ther, 2004. **11**(1): p. 41-54.
  50. Stengel, B., et al., *Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease.* Epidemiology, 2003. **14**(4): p. 479-87.
  51. Kramer, H., *Obesity and chronic kidney disease.* Contrib NepORol, 2006. **151**: p. 1-18.
  52. Gooch, K., et al., *NSAID use and progression of chronic kidney disease.* Am J Med, 2007. **120**(3): p. 280 e1-7.
  53. Steele, M.R., V. Belostotsky, and K.K. Lau, *The dangers of substance abuse in adolescents with chronic kidney disease: a review of the literature.* CANNT J, 2012. **22**(1): p. 15-22; quiz 23-4.
  54. Di Biagio, A., et al., *Risk factors for chronic kidney disease among human immunodeficiency virus-infected patients: A European case control study.* Clin Nephrol, 2011. **75**(6): p. 518-23.
  55. Vupputuri, S., et al., *History of kidney stones as a possible risk factor for chronic kidney disease.* Ann Epidemiol, 2004. **14**(3): p. 222-8.
  56. Hsu, Y.H., et al., *Association of betel nut chewing with chronic kidney disease: a retrospective 7-year study in Taiwan.* Nephrology (Carlton), 2011. **16**(8): p. 751-7.
  57. Freedman, R., *Schizophrenia.* N Engl J Med, 2003. **349**(18): p. 1738-49.
  58. Chien, I.C., et al., *Prevalence and incidence of schizophrenia among national health insurance enrollees in Taiwan, 1996-2001.* Psychiatry Clin Neurosci, 2004. **58**(6): p. 611-8.
  59. Tsai, K.Y., et al., *The incidence and relative risk of stroke in patients with schizophrenia: a five-year follow-up study.* Schizophr Res, 2012. **138**(1): p. 41-7.
  60. Bresee, L.C., et al., *Diabetes, cardiovascular disease, and health care use in people with and without schizophrenia.* Eur Psychiatry, 2011. **26**(5): p. 327-32.
  61. Kelly, D.L., et al., *Cardiovascular disease mortality in patients with chronic schizophrenia treated with clozapine: a retrospective cohort study.* J Clin Psychiatry, 2010. **71**(3): p. 304-11.

62. Dobrin, I., et al., [*Cardiovascular risk of haloperidol vs. atypical anti-psychotic drugs in schizophrenia treatment*]. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2010. **114**(3): p. 658-61.
63. Ferreira, L., et al., *A case-control study of cardiovascular risk factors and cardiovascular risk among patients with schizophrenia in a country in the low cardiovascular risk region of Europe*. Rev Port Cardiol, 2010. **29**(10): p. 1481-93.
64. Bobes, J., et al., *Healthy lifestyle habits and 10-year cardiovascular risk in schizophrenia spectrum disorders: an analysis of the impact of smoking tobacco in the CLAMORS schizophrenia cohort*. Schizophr Res, 2010. **119**(1-3): p. 101-9.
65. Bresee, L.C., et al., *Prevalence of cardiovascular risk factors and disease in people with schizophrenia: a population-based study*. SchizopOR Res, 2010. **117**(1): p. 75-82.
66. Lin, H.C., et al., *Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: does the use of antipsychotics make a difference?* Schizophr Res, 2010. **116**(1): p. 55-60.
67. Tormoehlen, K. and M. Lessick, *Schizophrenia in women: implications for pregnancy and postpartum*. Nurs Womens Health, 2010. **14**(6): p. 482-94; quiz 495.
68. Chien, I.C., et al., *Prevalence of diabetes in patients with schizophrenia in Taiwan: a population-based National Health Insurance study*. Schizophr Res, 2009. **111**(1-3): p. 17-22.
69. Tabata, H., et al., *Characteristics of diabetes mellitus in schizophrenic patients*. J Med Assoc Thai, 1987. **70 Suppl 2**: p. 90-3.
70. Mukherjee, S., et al., *Diabetes mellitus in schizophrenic patients*. Compr Psychiatry, 1996. **37**(1): p. 68-73.
71. Dixon, L., et al., *Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples*. Schizophr Bull, 2000. **26**(4): p. 903-12.
72. Rouillon, F. and F. Sorbara, *Schizophrenia and diabetes: epidemiological data*. Eur Psychiatry, 2005. **20 Suppl 4**: p. S345-8.
73. Cohen, D., et al., *Prevalence of diabetes mellitus in chronic schizophrenic inpatients in relation to long-term antipsychotic treatment*. Eur Neuropsychopharmacol, 2006. **16**(3): p. 187-94.
74. Gianfrancesco, F., et al., *Antipsychotic-induced type 2 diabetes: evidence from a large health plan database*. J Clin Psychopharmacol, 2003. **23**(4): p. 328-35.
75. Hung, C.F., C.K. Wu, and P.Y. Lin, *Diabetes mellitus in patients with schizophrenia in Taiwan*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2005. **29**(4): p. 523-7.
76. Ko, G.T., et al., *A low socio-economic status is an additional risk factor for glucose intolerance in high risk Hong Kong Chinese*. Eur J Epidemiol, 2001. **17**(3): p. 289-95.

77. Chien, I.C., et al., *Prevalence of psychiatric disorders among National Health Insurance enrollees in Taiwan*. *Psychiatr Serv*, 2004. **55**(6): p. 691-7.
78. Subramaniam, M., S.A. Chong, and E. Pek, *Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia*. *Can J Psychiatry*, 2003. **48**(5): p. 345-7.
79. Philippe, A., G. Vaiva, and F. Casadebaig, *Data on diabetes from the French cohort study in schizophrenia*. *Eur Psychiatry*, 2005. **20 Suppl 4**: p. S340-4.
80. Sernyak, M.J., et al., *Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia*. *Am J Psychiatry*, 2002. **159**(4): p. 561-6.
81. Lindenmayer, J.P., et al., *Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics*. *Am J Psychiatry*, 2003. **160**(2): p. 290-6.
82. Baptista, T., *Mechanisms of weight gain induced by antipsychotic drugs*. *J Clin Psychiatry*, 2002. **63**(3): p. 245-6.
83. Kroeze, W.K., et al., *H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs*. *Neuropsychopharmacology*, 2003. **28**(3): p. 519-26.
84. Casey, D.E. and S.H. Zorn, *The pharmacology of weight gain with antipsychotics*. *J Clin Psychiatry*, 2001. **62 Suppl 7**: p. 4-10.
85. Brown, S., et al., *The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia*. *Psychol Med*, 1999. **29**(3): p. 697-701.
86. Curkendall, S.M., et al., *Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada*. *J Clin Psychiatry*, 2004. **65**(5): p. 715-20.
87. Bih, S.H., et al., *The treated prevalence and incidence of bipolar disorder among national health insurance enrollees in Taiwan, 1996-2003*. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2008. **43**(11): p. 860-5.
88. Sacchetti, E., C. Turrina, and P. Valsecchi, *Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review*. *Drug Saf*, 2010. **33**(4): p. 273-88.
89. Newman, S.C. and R.C. Bland, *Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study*. *Can J Psychiatry*, 1991. **36**(4): p. 239-45.
90. Saha, S., D. Chant, and J. McGrath, *A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time?* *Arch Gen Psychiatry*, 2007. **64**(10): p. 1123-31.
91. Ruetsch, O., et al., *[Psychotropic drugs induced weight gain: a review of the literature concerning epidemiological data, mechanisms and management]*. *Encephale*, 2005. **31**(4 Pt 1): p. 507-16.

92. McCreadie, R.G. and G. Scottish Schizophrenia Lifestyle, *Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia: descriptive study*. Br J Psychiatry, 2003. **183**: p. 534-9.
93. Leys, D., et al., *Stroke prevention: management of modifiable vascular risk factors*. J Neurol, 2002. **249**(5): p. 507-17.
94. Leucht, S., et al., *Physical illness and schizophrenia: a review of the literature*. Acta Psychiatr Scand, 2007. **116**(5): p. 317-33.
95. Homel, P., D. Casey, and D.B. Allison, *Changes in body mass index for individuals with and without schizophrenia, 1987-1996*. Schizophr Res, 2002. **55**(3): p. 277-84.
96. Sweileh, W.M., et al., *Diabetes mellitus in patients with schizophrenia in West-Bank, Palestine*. Diabetes Res Clin Pract, 2013. **99**(3): p. 351-7.
97. Takayanagi, Y., et al., *Diabetes is associated with lower global cognitive function in schizophrenia*. Schizophrenia Research, 2012. **142**(1-3): p. 183-187.
98. Alkelai, A., et al., *Association of the type 2 diabetes mellitus susceptibility gene, TCF7L2, with schizophrenia in an Arab-Israeli family sample*. PLoS One, 2012. **7**(1): p. e29228.
99. Erickson, S.C., et al., *New-onset treatment-dependent diabetes mellitus and hyperlipidemia associated with atypical antipsychotic use in older adults without schizophrenia or bipolar disorder*. J Am Geriatr Soc, 2012. **60**(3): p. 474-9.
100. Schoepf, D., et al., *Type-2 diabetes mellitus in schizophrenia: increased prevalence and major risk factor of excess mortality in a naturalistic 7-year follow-up*. Eur Psychiatry, 2012. **27**(1): p. 33-42.
101. Kusumi, I., et al., *Screening for diabetes using monitoring guidance in schizophrenia patients treated with second-generation antipsychotics: A 1-year follow-up study*. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2011. **35**(8): p. 1922-1926.
102. Liao, C.H., et al., *Schizophrenia patients at higher risk of diabetes, hypertension and hyperlipidemia: A population-based study*. Schizophrenia Research, 2011. **126**(1-3): p. 110-116.
103. Hsu, J.H., et al., *Incidence of diabetes in patients with schizophrenia: a population-based study*. Can J Psychiatry, 2011. **56**(1): p. 19-26.
104. Subashini, R., et al., *Prevalence of diabetes, obesity, and metabolic syndrome in subjects with and without schizophrenia (CURES-104)*. Journal of Postgraduate Medicine, 2011. **57**(4): p. 272-277.
105. Becker, T. and J. Hux, *Risk of Acute Complications of Diabetes Among People With Schizophrenia in Ontario, Canada*. Diabetes Care, 2011. **34**(2): p. 398-402.

106. Tang, C.Y., et al., *The effects of hypertension and body mass index on diffusion tensor imaging in schizophrenia*. Schizophr Res, 2011. **130**(1-3): p. 94-100.
107. Saddichha, S. and S. Akhtar, *Prehypertension, Hypertension and Cardiometabolic Changes Associated with Antipsychotic Use in Schizophrenia*. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2011. **109**: p. 33-33.
108. Lev-Ran, S., Y. Le Strat, and B. Le Foll, *Impact of hypertension and body mass index on quality of life in schizophrenia*. Am J Psychiatry, 2011. **168**(5): p. 552-3.
109. Friedman, J.I., et al., *The effects of hypertension and body mass index on cognition in schizophrenia*. Am J Psychiatry, 2010. **167**(10): p. 1232-9.
110. Saddichha, S., N. Manjunatha, and S. Akhtar, *Obesity, Diabetes and Hypertension Associated with Antipsychotic Use in Drug Naive Schizophrenia*. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 2010. **44**: p. A12-A13.
111. Piette, J.D., et al., *Differential medication adherence among patients with schizophrenia and comorbid diabetes and hypertension*. Psychiatric Services, 2007. **58**(2): p. 207-212.
112. Johannessen, L., et al., *Increased risk of hypertension in patients with bipolar disorder and patients with anxiety compared to background population and patients with schizophrenia*. J Affect Disord, 2006. **95**(1-3): p. 13-7.
113. Nasrallah, H.A., et al., *Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: Data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline*. Schizophrenia Research, 2006. **86**(1-3): p. 15-22.
114. Lund, B.C., et al., *Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension - A claims-based approach*. Archives of General Psychiatry, 2001. **58**(12): p. 1172-1176.
115. Hsu, J.H., et al., *Hyperlipidemia in patients with schizophrenia: a national population-based study*. Gen Hosp Psychiatry, 2012. **34**(4): p. 360-7.
116. Erickson, S.C., et al., *New-Onset Treatment-Dependent Diabetes Mellitus and Hyperlipidemia Associated with Atypical Antipsychotic Use in Older Adults without Schizophrenia or Bipolar Disorder*. Journal of the American Geriatrics Society, 2012. **60**(3): p. 474-479.
117. Darba, J., et al., *A simulation model to estimate 10-year risk of coronary heart disease events in patients with schizophrenia spectrum disorders treated with second-generation antipsychotic drugs*. Annals of Clinical Psychiatry, 2013. **25**(1): p. 17-26.
118. Birkhofer, A., et al., *The deceleration capacity - a new measure of heart rate variability evaluated in patients with schizophrenia and antipsychotic treatment*. European Psychiatry, 2013. **28**(2): p. 81-86.
119. Kim, J.H., et al., *Effects of Clozapine on Heart Rate Dynamics and Their*



- Relationship With Therapeutic Response in Treatment-Resistant Schizophrenia.* Journal of Clinical Psychopharmacology, 2013. **33**(1): p. 69-73.
120. Lee, K., et al., *Heart Rate Variability and Metabolic Syndrome in Hospitalized Patients with Schizophrenia.* Journal of Korean Academy of Nursing, 2011. **41**(6): p. 788-794.
  121. Arango, C., et al., *Psychopathology, coronary heart disease and metabolic syndrome in schizophrenia spectrum patients with deficit versus non-deficit schizophrenia: Findings from the CLAMORS study.* European Neuropsychopharmacology, 2011. **21**(12): p. 867-875.
  122. Rachow, T., et al., *Nonlinear relationship between electrodermal activity and heart rate variability in patients with acute schizophrenia.* Psychophysiology, 2011. **48**(10): p. 1323-1332.
  123. Kim, J.H., J.H. Ann, and J. Lee, *Relationship between heart rate variability and the severity of psychotic symptoms in schizophrenia.* Acta Neuropsychiatrica, 2011. **23**(4): p. 161-166.
  124. Laursen, T.M. and M. Nordentoft, *Heart disease treatment and mortality in schizophrenia and bipolar disorder - Changes in the danish population between 1994 and 2006.* Journal of Psychiatric Research, 2011. **45**(1): p. 29-35.
  125. Henry, B.L., et al., *Heart rate variability in bipolar mania and schizophrenia.* J Psychiatr Res, 2010. **44**(3): p. 168-76.
  126. Barnett, A.H., et al., *UK cost-consequence analysis of aripiprazole in schizophrenia: diabetes and coronary heart disease risk projections (STAR study).* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2009. **259**(4): p. 239-47.
  127. Nurjono, M. and J. Lee, *Predictive utility of blood pressure, waist circumference and body mass index for metabolic syndrome in patients with schizophrenia in Singapore.* Early Interv Psychiatry, 2013. **7**(2): p. 205-9.
  128. Yu, W., et al., *CNR1 gene and risk of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia.* J Clin Psychopharmacol, 2013. **33**(2): p. 186-92.
  129. Suzuki, Y., et al., *Low prevalence of metabolic syndrome and its prediction in Japanese inpatients with schizophrenia.* Hum Psychopharmacol, 2013. **28**(2): p. 188-91.
  130. Mitchell, A.J., et al., *Is the Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities Increased in Early Schizophrenia? A Comparative Meta-Analysis of First Episode, Untreated and Treated Patients.* Schizophrenia Bulletin, 2013. **39**(2): p. 295-305.
  131. Lee, N.Y., et al., *The prevalence of metabolic syndrome and its association with alanine aminotransferase in clozapine-treated Korean patients with schizophrenia.* International Clinical Psychopharmacology, 2013. **28**(2): p. 71-79.

132. Grover, S., et al., *Prevalence of metabolic syndrome in patients with schizophrenia in India*. Psychiatry Research, 2012. **200**(2-3): p. 1035-1037.
133. Sweileh, W.M., et al., *Prevalence of metabolic syndrome among patients with Schizophrenia in Palestine*. BMC Psychiatry, 2012. **12**.
134. Na, K.S., et al., *Relationship between inflammation and metabolic syndrome following treatment with paliperidone for schizophrenia*. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2012. **39**(2): p. 295-300.
135. Said, M.A., et al., *Metabolic syndrome and cardiovascular risk among patients with schizophrenia receiving antipsychotics in Malaysia*. Singapore Medical Journal, 2012. **53**(12): p. 801-807.
136. Lindenmayer, J.P., et al., *Relationship between metabolic syndrome and cognition in patients with schizophrenia*. Schizophrenia Research, 2012. **142**(1-3): p. 171-176.
137. Zhang, L., et al., *Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey*. Lancet, 2012. **379**(9818): p. 815-22.
138. Baigent, C., et al., *The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2011. **377**(9784): p. 2181-92.
139. James, M.T., et al., *Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study*. Lancet, 2010. **376**(9758): p. 2096-103.
140. Chronic Kidney Disease Prognosis, C., et al., *Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis*. Lancet, 2010. **375**(9731): p. 2073-81.
141. Meguid El Nahas, A. and A.K. Bello, *Chronic kidney disease: the global challenge*. Lancet, 2005. **365**(9456): p. 331-40.
142. Phrommintikul, A., et al., *Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis*. Lancet, 2007. **369**(9559): p. 381-8.
143. Wen, C.P., et al., *All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan*. Lancet, 2008. **371**(9631): p. 2173-82.
144. James, M.T., B.R. Hemmelgarn, and M. Tonelli, *Early recognition and prevention of chronic kidney disease*. Lancet, 2010. **375**(9722): p. 1296-309.
145. Nankivell, B.J. and D.R. Kuypers, *Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss*. Lancet, 2011. **378**(9800): p. 1428-37.

146. Levey, A.S. and J. Coresh, *Chronic kidney disease*. Lancet, 2012. **379**(9811): p. 165-80.
147. Schraffenberger, L.A., *New ICD-9-CM diagnostic codes for fiscal year 2008*. J AHIMA, 2007. **78**(8): p. 84-7.
148. Lai, S.W., et al., *Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study*. Am J Gastroenterol, 2012. **107**(1): p. 46-52.
149. Kuo, H.W., et al., *Epidemiological features of CKD in Taiwan*. Am J Kidney Dis, 2007. **49**(1): p. 46-55.
150. Chen, Y.F., et al., *Retinitis pigmentosa reduces the risk of proliferative diabetic retinopathy: a nationwide population-based cohort study*. PLoS One, 2012. **7**(9): p. e45189.
151. Woo, J.G., et al., *Obesity identified by discharge ICD-9 codes underestimates the true prevalence of obesity in hospitalized children*. J Pediatr, 2009. **154**(3): p. 327-31.
152. Lai, E.C., et al., *Effectiveness of sulpiride in adult patients with schizophrenia*. Schizophr Bull, 2013. **39**(3): p. 673-83.
153. Arana, G.W., *An overview of side effects caused by typical antipsychotics*. J Clin Psychiatry, 2000. **61 Suppl 8**: p. 5-11; discussion 12-3.
154. McIntyre, R.S., *Antipsychotic drugs and diabetes*. CMAJ, 2003. **168**(6): p. 673.
155. Melkersson, K. and A.L. Hulting, *[Antipsychotic drugs can affect hormone balance. Weight gain, blood lipid disturbances and diabetes are important]*. Lakartidningen, 2001. **98**(48): p. 5462-4, 5467-9.
156. Spoelstra, J.A., et al., *Antipsychotic drugs may worsen metabolic control in type 2 diabetes mellitus*. J Clin Psychiatry, 2004. **65**(5): p. 674-8.
157. Stip, E., et al., *[Antipsychotic drugs. Risk factors for diabetes]*. Presse Med, 2003. **32**(34): p. 1612-7.
158. Isaac, M.T. and M.B. Isaac, *Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes: response to consensus statement*. Diabetes Care, 2004. **27**(8): p. 2088; author reply 2089-90.
159. Lean, M.E. and F.G. Pajonk, *Patients on atypical antipsychotic drugs: another high-risk group for type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2003. **26**(5): p. 1597-605.
160. Hardy, T. and A. Breier, *Patients on atypical antipsychotic drugs: another high-risk group for type 2 diabetes: response to Lean and Pajonk*. Diabetes Care, 2003. **26**(11): p. 3200-1.