

## 停用苯二氮平後之睡眠剝奪引起短暫精神病疾患或譫妄—兩例報告及文獻回顧

李俊明 林志強 楊斯年 魯思翁

睡眠剝奪(sleep deprivation)是現代社會常見的問題。常見引起睡眠剝奪的原因如精神疾患、物質濫用、身體疾患、藥物副作用、工作因素等。已有許多研究證實睡眠剝奪對生理與心理健康的影響。本文報告兩罕見案例，分別為停用苯二氮平(benzodiazepine)後之睡眠剝奪引起短暫精神病疾患(brief psychotic disorder)與譫妄(delirium)。案例一74歲男性，連續服用高劑量flunitrazepam 4mg三個月，停藥後出現急性完全睡眠剝奪，且於停藥後第14天出現被害妄想，第20天出現身體妄想、幻聽等症狀。案例二49歲女性，連續服用flunitrazepam 2mg約四年，停藥後亦出現急性完全睡眠剝奪，且於停藥後第三天出現譫妄。案例一、二皆因服用高劑量flunitrazepam，停藥後造成睡眠剝奪，引發後續精神疾患，且兩案例之精神症狀皆於睡眠改善後消失，因此推論其精神症狀可能由睡眠剝奪引起。本文藉由案例分析與文獻回顧，探討睡眠剝奪可能引發之生理與心理疾患。此外，簡介苯二氮平類藥物之正確使用原則，與失眠之非藥物治療。本文之目的在於期望改善國人睡眠相關疾患，與減少苯二氮平類藥物濫用問題。

(台灣家醫誌 2010; 20: 85-92)

關鍵詞：sleep deprivation, brief psychotic disorder, delirium, benzodiazepine, flunitrazepam

### 前言

過去戰爭期間，長時間的睡眠剝奪常被用來刑求戰俘，當時觀察到戰俘出現妄想(delusion)、幻覺(hallucination)、譫妄(delirium)等症狀<sup>[1]</sup>，提供許多關於睡眠剝奪的寶貴知識，但因為日內瓦公約主張人道主義，逐漸禁止以睡眠剝奪對待戰俘。現今雖然許多研究利用睡眠剝奪探討睡眠的功能，但礙於人體試

驗的倫理議題，無法做長時間的睡眠剝奪研究，因此現今大多侷限於探討睡眠剝奪與認知功能、情緒之間的關係，較少著墨於精神病與譫妄。本文報告兩罕見案例，分別為停用苯二氮平(benzodiazepine)後之睡眠剝奪引起短暫精神病疾患(brief psychotic disorder)與譫妄，並且從文獻回顧簡介睡眠剝奪相關的知識，與討論其引起精神病或譫妄的可能機轉。最後，簡介苯二氮平類

藥物的使用原則與失眠之非藥物治療，期望藉由基層醫師的推動下，改善國人睡眠相關疾患，與減少苯二氮平類藥物濫用問題，進而促進國人身心健康。

## 病例報告

### 案例一

個案為74歲男性，高中畢業，為一獨居退休公務員，經濟狀況佳，生活不虞匱乏。個案個性隨和，人際關係佳，過去無精神疾病史，無內外科病史，亦無老人失智症等問題（簡易智能量表，MMSE: 27）。個案長期有菸癮，並決定要戒菸，戒菸後開始出現失眠症狀，後求診北部某家綜合醫院，經評估除失眠診斷外，並無其他精神疾病或失智症狀。期間曾使用zopiclone、eszopiclone、clonazepam等藥物，但因為失眠仍無法改善，經醫師評估，逐漸將藥物調整至每晚midazolam 15mg、flunitrazepam 4mg、trazodone 75mg，之後失眠症狀明顯改善。依據安眠藥使用原則，應避免連續超過4週使用高劑量安眠藥。醫師建議逐漸減藥，但個案無法遵從醫囑，仍持續每晚服用midazolam 15mg、flunitrazepam 4mg、trazodone 75mg約三個月，之後個案未依減藥原則，自行停止服用所有藥物。停藥後開始出現反彈性失眠(rebound insomnia)，且逐漸出現完全睡眠剝奪(total sleep deprivation)現象。失眠症狀持續7天後，開始出現自我照顧功能差、外觀凌亂、不洗澡、怪異行為等症狀。停藥第14天時，開始出現被害妄想症狀，認為門診的主治醫師串通其他人企圖謀奪他的財產，所開立之安眠藥為毒藥，欲加害個案，且深信不疑。停藥第20天時，個案因為家中

門鎖故障，被反鎖在家中，無法外出，認為是醫師故意叫人將他反鎖在家中，企圖將他餓死。個案為了不讓醫師計謀得逞，故意砸毀家中電器用品與重要家具，寧願將東西破壞也不讓醫師侵佔他的財產。個案因持續反鎖在家中，堅信醫師想置他於死地，因此感到絕望，並出現自殺的意念與企圖。當日個案故意讓瓦斯外洩，點火引燃，隨後被鄰居發現報警，而將個案強制就醫。個案至綜合醫院急診室時情緒激動，認為急診醫護人員已受門診主治醫師指示欲加害個案，手指上的血氧監測儀是用來將血液抽乾的工具，其身上的血已經被吸乾，並且已被置換新血，大腦腦漿被抽出，腦袋被醫師灌水填充等身體妄想症狀(somatic delusion)。此外，個案亦有幻聽症狀，認為有人在他耳中裝機器，並透過無線電波可以讓耳中機器發出嗡嗡的聲音。因個案症狀嚴重且合併自我傷害的行為，經評估後收住院治療。個案於住院期間頭部電腦斷層、血液常規、血液生化、心電圖、胸部X光檢查皆正常。個案入院前已經將近20天沒有睡覺，且因為睡眠剝奪而引起精神病，在考量改善病情下，依照安眠藥使用原則，開始使用低劑量、短效安眠藥。因個案失眠症狀仍未改善，最後逐漸調整藥物至每晚midazolam 15 mg、flunitrazepam 4 mg與trazodone 75 mg。改善失眠一週後，個案的被害妄想、身體妄想、聽幻覺才完全消失。事後個案回想，表示可清楚記憶當時狀況，對自己將醫師當成其被害妄想之主謀深表歉意，並非常感謝該位主治醫師對他的照顧。

### 案例二

個案為49歲女性，無內外科病史。

個案因為長期失眠，於北部某家綜合醫院精神科治療，並服用flunitrazepam 2 mg約四年。後來轉至本院，經醫師評估，個案除失眠外，無精神病、憂鬱症、焦慮症、認知功能障礙等精神疾患。因考量個案長期使用高劑量苯二氮平類藥物可能成癮，因此，醫師依照非藥物治療模式與嘗試減藥原則多次嘗試，但仍無法將藥物戒除。之後個案仍維持flunitrazepam 2 mg，但因工作忙碌無法按時回診，因此停藥三天。停藥後開始出現反彈性失眠，且出現完全睡眠剝奪現象。停藥後並沒有明顯的生理性脫癮徵候（如手抖、心悸、盜汗等）。停藥第三天後，才開始出現情緒急躁、失去定向感、無法清楚分辨人時地、注意力無法集中、答非所問等症狀，而且在黃昏即將入夜時，症狀就變的更嚴重。後來被送至本院急診，經診斷為譫妄。個案身體理學檢查無異常，此外，血液常規、血液生化、心肌酶毒素、心電圖、胸部X光、頭部電腦斷層檢查結果皆正常。經一系列檢查後，排除個案的譫妄是因為內外科疾病或服用其他藥物或毒物所造成。個案當時因躁動不安，遂肌肉注射haloperidol 5 mg，此後個案躁動的情形逐漸改善，並且開始入睡，整晚睡眠持續八小時。個案於隔天清醒後譫妄狀態已消失，意識清楚，定向感正常，並能對答如流。但個案對前一天發生的譫妄症狀完全沒有印象，亦不知道為何會被送至急診室。出院後門診追蹤評估，其精神症狀皆相當穩定。

## 討 論

目前台灣沒有統計睡眠剝奪盛行率的數據。根據美國的統計，約有20%的

成年人有睡眠剝奪的困擾。國際睡眠障礙分類手冊(International Classification of Sleep Disorders)定義睡眠剝奪為夜間睡眠時數不足，相似於精神疾病診斷準則手冊第四版修訂版(DSM-IV-TR)對失眠(insomnia)之定義。睡眠剝奪分為急性完全睡眠剝奪(acute total sleep deprivation)與慢性部分睡眠剝奪(chronic partial sleep deprivation)。急性完全睡眠剝奪為數天完全無睡眠；慢性部分睡眠剝奪為長期每晚睡眠少於6小時。有許多睡眠相關的研究顯示，長時間的睡眠剝奪對生理機能與心理健康有嚴重的影響。生理方面，會造成內分泌、免疫系統失調、交感神經興奮、體溫下降、新陳代謝功能下降、心血管疾病<sup>[2]</sup>；也會使血壓、心跳上升，食慾增加、降低疼痛閾值等<sup>[3]</sup>。此外，慢性睡眠剝奪會加速老化，並增加罹患慢性病的機率。心理方面，引發憂鬱、焦慮、認知功能障礙、嗜睡、步態不穩、注意力不集中、記憶力減退等問題<sup>[4]</sup>。嚴重時甚至會產生妄想、幻覺、譫妄等症狀，其中幻覺以視幻覺居多<sup>[5]</sup>。Tyler研究350位身心健康者，在長達112小時的完全睡眠剝奪後，約有2%的研究對象出現類似妄想型精神分裂症(paranoid schizophrenia)症狀<sup>[6]</sup>。此外，從老鼠睡眠剝奪的實驗推測，人類如果連續經驗7個月的完全睡眠剝奪將造成死亡<sup>[7]</sup>。

目前單純睡眠剝奪造成的不良後果已較少見，但臨床上，合併睡眠剝奪的情形仍常見：精神疾患如睡眠障礙、憂鬱症、焦慮性疾患等；物質使用如精神興奮藥物(psychostimulant)成癮、咖啡因成癮、菸癮、酒精戒斷、苯二氮平類藥物脫癮等；內科問題如睡眠呼吸終止症(sleep apnea)、夜發性肌陣攣症(nocturnal

myoclonus)；藥物方面，如避孕藥、類固醇、注意力不足過動症治療藥物、部分抗過敏藥、部分氣喘治療藥物、部分抗血壓藥等；其它如旅行時差、工作因素、生活形態等。

案例一74歲男性，停止藥物治療後造成急性完全睡眠剝奪，於第14天時出現被害妄想症狀，到了第20天時出現身體妄想、幻聽等症狀。個案住院期間沒有使用抗精神病藥物(antipsychotics)治療，僅使用苯二氮平類藥物與美舒鬱(trazodone)，劑量為每晚midazolam 15 mg、flunitrazepam 4mg與trazodone 75 mg，經過一週，精神病症狀完全消失。因症狀持續小於一個月，且最後完全回復病前的功能水準，依據DSM-IV-TR的診斷準則，診斷為短暫精神病疾患。文獻指出，5天為睡眠剝奪引起精神病與譫妄的分界點，大於5天則出現精神病與譫妄的機率將增加<sup>[1]</sup>。其中，妄想症狀以被害妄想最常見。此外，也可能出現錯覺(illusion)，如視、聽、感覺錯覺(visual, auditory, sensory illusion)。通常到了第10天才會出現真正的幻覺(hallucination)，其中又以視幻覺居多<sup>[8]</sup>。由文獻回顧對照此案例，其臨床表現與文獻記載相似，唯獨個案於第14天時才出現被害妄想，到了第20天才出現身體妄想、幻聽等症狀，與文獻中大於5天即可能出現精神病症狀相較，其出現症狀的時間比文獻記載較晚。此外，個案出現的是聽幻覺，並非文獻中所提常見的視幻覺。個案臨床表現以精神病為主，並無明顯憂鬱症狀，住院期間雖然服用trazodone 75 mg作為苯二氮平類藥物增強劑(augmenting agent)，但trazodone劑量需大於150mg才具有抗憂鬱效果，因此應可排除重度憂鬱症合併精神病症狀之可能性。個案停

藥後出現完全睡眠剝奪，且於第14天時出現被害妄想症狀，到了第20天時出現身體妄想、幻聽等症狀，故推論其精神病症狀可能由睡眠剝奪引起。

案例二49歲女性，停止使用苯二氮平類藥物後造成急性完全睡眠剝奪。停藥後第3天出現失去定向感、認知功能下降、意識清醒程度降低、注意力缺損、情緒激動等症狀。因為個案有急性認知功能障礙與意識清醒度下降，且非一般性醫學狀況、物質中毒或戒斷、使用臨床藥物等因素造成，依據DSM-IV-TR，診斷為譫妄。常見引起譫妄的原因，如嚴重內外科疾病、腦傷、中風、電解值不平衡、藥物中毒、物質戒斷等。回顧個案病史，配合理學檢查與血液檢查，皆無上述常見引起譫妄的病因，所以排除其他因素造成譫妄的可能。個案停藥後出現完全睡眠剝奪，且於第3天出現譫妄，故推論其譫妄極可能由睡眠剝奪引起。

苯二氮平類藥物戒斷症狀通常發生於高劑量使用約1至6個月，或低劑量使用超過6個月<sup>[9]</sup>。戒斷症狀通常出現於停藥後第2至3天，但長效藥物可能延遲至停藥後第5至6天才出現<sup>[10]</sup>。苯二氮平類藥物戒斷症狀與酒精戒斷症狀相似，皆可能產生漸進式焦慮、手抖、心悸、盜汗、噁心、嘔吐、厭食、頭暈、頭痛、失眠、暴躁、肌肉緊張、癲癇等症狀，嚴重時可能導致譫妄<sup>[11]</sup>。苯二氮平類藥物戒斷也可能引起妄想、幻覺，其中又以視幻覺居多，但也可能是聽幻覺或觸幻覺，且精神病症狀通常發生於停藥後第7天<sup>[10]</sup>。

flunitrazepam半衰期約16-35小時，屬於長效苯二氮平類藥物，建議使用劑量為1 mg至2 mg。非特殊情況，儘量避



免超過2 mg之劑量。案例一、二皆因睡眠剝奪分別導致短暫精神病與譫妄。兩案例雖無明顯漸進式戒斷症狀，但造成短暫精神病與譫妄之原因仍無法完全排除與苯二氮平類藥物戒斷之關連性。

依據DSM-IV-TR診斷準則，短暫精神病疾患為突發正性精神病症狀，且發作期間至少一天但少於一個月，最後能完全回復病前的功能水準。譫妄為急性認知功能障礙與意識清醒度下降，同一天病程的嚴重程度會起伏變動，且非一般性醫學狀況、物質中毒或戒斷、使用臨床藥物等因素造成。譫妄也可能具有精神病特質，因此需小心分辨兩者的差別。譫妄與精神病的鑑別如下：(1)譫妄的幻覺以視幻覺居多，而精神病以聽幻覺為主，(2)譫妄會影響意識清醒度與注意力，但精神病不會，(3)譫妄常隨著晝夜起伏，黃昏以後症狀惡化，而精神病沒有此特質。案例一除了妄想、幻覺外，其意識清醒，定向感佳，因此單純屬於精神病而非譫妄；案例二雖然沒有精神病症狀，但其意識清醒度與注意力下降，失去定向感，此皆為譫妄常見的臨床特徵。

案例一與案例二皆可能因睡眠剝奪引起精神疾患，但兩案例雖然病因相同，表現的精神症狀卻相異。究其原因可能如下：(1)因為遺傳基因的差異，造成睡眠剝奪在不同個體間引起相異的精神症狀<sup>[12]</sup>，(2)不同年紀面對睡眠剝奪可能會產生不同的精神症狀<sup>[13]</sup>。然而其確切原因至今仍然不明。

睡眠剝奪引起精神病或譫妄的病理生理機轉至今仍然不明，研究顯示可能與多種神經傳導物質異常有關，例如多

巴胺、乙醯膽鹼(acetylcholine)、血清素(serotonin)、 $\gamma$ -氨基丁酸(gamma-amino butyric acid, GABA)、(glutamate)、組胺酸(histidine)、正腎上腺素(noradrenaline)等<sup>[14]</sup>。Volkow等人以正子斷層造影(positron emission tomography)研究睡眠剝奪與多巴胺之間的關連，結果發現，睡眠剝奪會增加紋狀體(striatum)與丘腦(thalamus)的多巴胺釋放<sup>[15]</sup>。近幾年已有多篇利用正子斷層造影測量多巴胺D2受體密度，以探討精神病與譫妄致病機轉之研究，結果顯示紋狀體與丘腦的多巴胺活性增加，可能是精神病與譫妄重要的病生理機轉<sup>[16,17]</sup>。綜合以上所述，睡眠剝奪引起精神病與譫妄的機轉可能如下：睡眠剝奪增加紋狀體與丘腦的多巴胺釋放，而紋狀體與丘腦的多巴胺活性增加導致精神病或譫妄。

睡眠疾患依據病因分成四個主要族群，原發性失眠(primary insomnia)為無特定病因的失眠，而次發性失眠(secondary insomnia)則包括一般性醫學狀況、精神疾患、物質使用引起的失眠。次發性失眠常導致慢性部分睡眠剝奪或急性完全睡眠剝奪。原發性失眠與睡眠剝奪引起的生理反應不同，原發性失眠引起體溫、代謝率上升，腦電波(electroencephalogram)呈現快波增加；睡眠剝奪引起體溫、代謝率下降，腦電波呈現慢波增加<sup>[18]</sup>。在診斷原發性失眠前，需先排除一般性醫學狀況、精神疾患、物質使用引起的次發性失眠。針對次發性失眠的治療，應先改善引起失眠的原因，同時可以合併使用短中效苯二氮平類藥物，但以不超過4週為原則。

苯二氮平類藥物的使用原則，應以

短中效藥物為主，從最低有效劑量開始使用，若失眠症狀未改善，再適量增加藥量。此外，應避免連續服用苯二氮平類藥物超過4週，否則有成癮的可能性<sup>[19]</sup>，超過6週則可能對苯二氮平類藥物產生耐受性。在使用禁忌方面，應儘量避免開立苯二氮平類藥物給酒藥癮患者，以免產生藥物成癮。於老年患者應減量使用，並且避免長期使用，因為隨著年紀增加，代謝率會逐漸下降，因此容易造成苯二氮平類藥物累積，導致白天嗜睡、步態不穩，甚至可能因跌倒而造成骨折。

高劑量苯二氮平類藥物長期使用停藥之原則，應採取漸進式減藥法，每週減少原使用苯二氮平類藥物劑量之25%，直到完全戒除。此外，亦有報導指出，可以在減藥過程中，合併使用carbamazepine每日劑量400至500毫克，或valproic acid每日劑量1200毫克，分成二至三次服用，可加快減藥的速度，與降低減藥過程中的苯二氮平類藥物戒斷症狀。

除了苯二氮平類藥物外，仍有其他替代的助眠藥物，如zolpidem、zopiclone、抗組織胺藥物(H1 antihistamine)，以及具鎮定效果的抗憂鬱劑等。此外，非藥物治療亦相當重要，如睡眠衛教、認知行為治療、放鬆技巧(relaxation techniques)訓練、刺激控制治療(stimulus control therapy)、睡眠限制治療(sleep restriction therapy)等<sup>[20]</sup>，以及養成規律運動習慣，建立正當之舒壓管道等。藉此，避免失眠患者長期依賴鎮靜安眠藥物，而衍生不良之後遺症及併發症，並能提供患者更安穩之睡眠品質。

最後，面對長期睡眠障礙的患者，應重視其失眠問題，給予適當的治療，避免因睡眠剝奪影響其生理與心理健康。

## 參考文獻

1. Tucker RP: A review of the effect of sleep deprivation. University of Michigan Medical Center Journal 1968; 34: 161-4.
2. Maurovich-Horvat E, Pollmächer TZ, Sonka K: The effects of sleep and sleep deprivation on metabolic, endocrine and immune parameters. Prague Med Rep 2008; 109: 275-85.
3. Onen SH, Alloui A, Gross A, Eschallier A, Dubray C: The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. J Sleep Res 2001; 10: 35-42.
4. Kahn-Greene ET, Killgore DB, Kamimori GH, Balkin TJ, Killgore WDS: The effects of sleep deprivation on symptoms of psychopathology in healthy adults. Sleep Medicine 2007; 8: 215-21.
5. Devillieres P, Opitz M, Clervoy P, Stephany J: Delusion and sleep deprivation. Encephale 1996; 22: 229-31.
6. Tyler BD: Psychological changes during experimental sleep deprivation. Dis Nerv Syst 1955; 16: 293-9.
7. Kryger MH, Roth T, Dement WC: *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders company, 1994: 58.
9. Landry MJ, Smith DE, McDuff DR, Baughman OL: Benzodiazepine dependence and withdrawal: identification and medical management. J Am Board Fam Pract 1992; 5:

- 167-75.
10. Sadock BJ, Sadock VA: *Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. 10th ed.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 457-8.
11. MacKinnon, GL, Parker WA: Benzodiazepine withdrawal syndrome: a literature review and evaluation. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1982; 9: 19-33.
12. Van Dongen HP, Baynard MD, Maislin G, Dinges DF: Systematic interindividual differences in neurobehavioral impairment from sleep loss: evidence of trait-like differential vulnerability. *Sleep* 2004; 27: 423-33.
13. Johnson LC: Physiological and psychological changes following total sleep deprivation. In: Kales A ed. *Sleep Physiology and Pathology.* Philadelphia: JB Lippincott, 1969: 206-20.
14. Trzepacz PT: The neuropathogenesis of delirium. A need to focus our research. *Psychosomatics* 1994; 35: 374-91.
15. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, et al: Sleep deprivation decreases binding of [<sup>11</sup>C] Raclopride to Dopamine D2/D3 receptors in the human brain. *J Neurosci* 2008; 28: 8454-61.
16. Yasuno F, Suhara T, Okubo Y, et al: Low dopamine D2 receptor binding in subregions of the thalamus in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2004; 161: 1016-22.
17. Gaudreau JD, Gagnon P: Psychotogenic drugs and delirium pathogenesis: the central role of the thalamus. *Med Hypotheses* 2005; 64: 471-5.
18. Kryger MH, Roth T, Dement WC: *Principles and Practice of Sleep Medicine. 3rd ed.* Philadelphia: W.B. Saunders company, 2000: 633.
19. Cillin JC, Byerley WF: The diagnosis and management of insomnia. *N Engl J Med* 1990; 322: 239-48.
20. Kryger MH, Roth T, Dement WC: *Principles and Practice of Sleep Medicine. 3rd ed.* Philadelphia: W.B. Saunders company, 2000: 648-51.

## **Sleep Deprivation Induced Brief Psychotic Disorder or Delirium after Cessation of Benzodiazepines — Two Case Reports and a Review of the Literature**

Jun-Ming Li, Jyh-Chyang Lin, Szu-Nian Yang and Sy-Ueng Luu

Sleep deprivation is a serious problem in modern society. Common causes of sleep deprivation include mental and physical illness, substance misuse, adverse effects of medications, and job stress. Many studies confirm that sleep deprivation results in a deterioration of mental and physical health. We report two rare cases in which sleep-deprivation after cessation of benzodiazepines induced a brief psychotic disorder in one and delirium in the other. The first patient, a 74-year-old male, had suffered from acute total sleep deprivation after he stopped taking a high dose of flunitrazepam at 4mg daily for three months. He then developed persecutory delusions on day 14 and somatic delusions and auditory hallucinations on day 20. The second patient, a 49-year-old female, also suffered from acute total sleep deprivation after she stopped taking flunitrazepam 2mg daily for four years. Delirium was observed on day three. The two patients had stopped a high dose of flunitrazepam abruptly and then experienced sleep deprivation. After that, they both suffered from transient mental illness. Based on the case analyses and literature review, we discussed what physical and mental illnesses might be induced by sleep deprivation. We also discussed the treatment principles for benzodiazepines and suggested non-pharmaceutical therapies for insomnia.

*(Taiwan J Fam Med 2010; 20: 85-92)*