



巴金森氏病探索

巴金森氏病十年來的研究與發展(二)

巴金森氏病十年來的研究與發展(二)

● 治療方法

台大醫院巴金森研究室 陳書寧



神經細胞的保護

對於如何建立最適當療程，以阻止巴金森氏病的自然發展，並沒有共識。目前的療法包括延緩症狀的治療，改變症狀在巴金森病診斷量表上的嚴重程度，及大腦掃描顯影影像中標記的改變。這些方法各有優缺點。到目前為止，並沒有一種療法被確認為能夠減緩巴金森氏病。最先被測試的藥品是維生素 E 和 Selegiline (deprenyl)。維生素 E 在減緩巴金森氏病的發展是無效的；而 Selegiline 雖然許多權威人士認為



巴金森氏病探索

巴金森氏病十年來的研究與發展(二)

沒有什麼說服力的證據可以證明有保護神經細胞的功效，但是仍有一些不確定的地方。

另外一種同類的藥品是 Rasagiline。最近實驗的初步結果顯示它具有改變巴病進展的功效，一項較大規模的實驗正在計劃中。同樣地，一個小型研究顯示高劑量(1200 毫克)的 Q10 具有神經保護效果，由美國國家衛生院贊助的一項大型 Q10 研究正待進行。

左多巴藥物依舊是巴金森氏病最有效的症狀治療方式。有一段時間，醫界普遍擔憂左多巴藥物可能會增加大腦氧化自由基，而加重巴病的進展。雖然有一些基礎研究支持此種可能性，但幾乎沒有臨床證據可以贊同此一假設。美國國家衛生研究院資助的 ELLDOPA 試驗不但支持早期使用左多巴藥物的安全性，還甚至提供一些初步的證據證實左多巴藥物的神經保護作用，儘管這論點仍然有爭議性存在。相較之下，一個大型試驗的功能性腦部掃描顯示相反的結果，在接受最高劑量左多巴藥物的病人中有疾病進展較快的現象。

另一方面，上述功能性腦部掃描報告的改變可能僅僅是反映左多巴藥物對於想像中的多巴胺運輸位置



巴金森氏病探索

巴金森氏病十年來的研究與發展(二)

的直接作用(也就是藥理學作用)而不是真的影響疾病過程。相同的問題困惑著其他使用大腦功能影像掃描測量疾病發展的研究。它指出使用左多巴的患者在腦部影像上顯示出其多巴胺神經細胞的作用比使用 Requip 和 Permax 的患者降低較多。同樣的，我們並不清楚這項研究是否真正指出病症變化的不同，或僅僅是藥物在顯影掃描的人為效果。

運動障礙病發症的預防

雖然左多巴藥物依舊是巴金森氏病最有效的症狀治療，但治療五年的病人大約 50% 會發生像是藥效波動及異動症的運動併發症。事實上，在 ELLDOPA 試驗中，病人每天服用 600 毫克的左多巴藥物九個月後，有 16% 的病人會產生異動症。雖然異動症往往不會使人失去行動能力，且病人常不覺得其存在，但嚴重時仍能導致相當的能力喪失。對許多接受深腦刺激術的患者，異動症是施行手術治療的主要原因之一。

過去十年來，有些實驗證明在患病初期就服用多巴胺促效劑的患者比較不常發生動作波動，但是這些患者比較常有幻覺、腳部浮腫及睡眠過多等副作用，而且巴病症狀的控制也沒有左多巴藥好，即使後來加



巴金森氏病探索

巴金森氏病十年來的研究與發展(二)

上左多巴藥也無法改進。由此原因，目前醫學界對初期患者的治療藥物尚沒有明確的共識。美國神經科學院曾經發表過藥物治療的方針；不過，要強調的是，巴病的治療是很個人化的，需要根據患者罹病年齡、發生的運動障礙，尤其是認知能力的狀況來決定。

運動障礙病發症的治療

對於發生運動障礙病發症之巴病患者的研究已經歸納出一些治療的策略。阻斷左多巴的分解可以延長藥效，減少「斷電(無藥效)」的時間；COMT 或 MAO-B 酵素的抑制劑也因此應能夠減少「斷電」時間。最近的研究證明 COMT 抑制劑 entacapone(Contam)和 MAO-B 抑制劑 rasagiline 與 Zelapa(請參閱本期第 107 頁一文)都有減少「無藥效」時間的效果。

另外一種新藥 Istradefyline 也有增加「來電」時間的功效。Istradefyline 的作用是阻礙腦內神經傳導物 adenosine 的特定 A2a 受體，這種方法能延長「來電」時間每天 1.5~2 個小時。對動作波動嚴重而每天大部分時間都處於「斷電」狀態的患者，侵入性的藥物治療可能比較有效；這些藥可較持續的刺激多巴胺受體，包括將一種特別的左多巴藥(Duodopa)持續地透過



巴金森氏病探索

巴金森氏病十年來的研究與發展(二)

一個幫浦直接輸送入小腸，和持續皮下注射強效的多巴胺促效劑 apomorphine，用以持續性地刺激多巴胺受體。

目前已經有些藥物被研究出來用以治療異動症。舊藥 amantadine 被發現具有抗異動症的效果。不過，所獲得的臨床效益可能不被認可。非典型神經抑制劑 clozapine 在雙盲試驗中已顯示可改善異動症，但是效果不顯著，而且這項治療所需的長期監測可能使它不切實際。作用於除了多巴胺以外的神經傳導體接受器(包括血清張力素 serotonin、正腎上腺素 noradrenaline 和大麻酮 cannabinoids)的藥物正積極地研發當中。

如前所述，運動障礙病發症是巴金森氏病進行外科治療的最主要因素；目前深腦刺激術已經是治療此項問題的有效方法。幾乎沒有證據指出刺激術可以改善對左多巴藥物治療無反應的症狀(除了顫抖)，所以患者對左多巴藥的反應可以作為刺激術效能的指標。在丘腦部位的刺激術只對顫抖有效，無法減輕其他的運動症狀，現在很少再應用。蒼白球的刺激術對運動障礙的症狀及左多巴藥的異動症副作用有效，但效能不穩而效期也有問題。視丘下核刺激術是目前大部分醫學中心的選擇；它的功效持久，特別是「斷電」的



巴金森氏病探索

巴金森氏病十年來的研究與發展(二)

狀況。但是，在五年後，症狀就隨著病症的惡化而無法滿意或有效的控制病情。

神經細胞的復原與再生

移植胚胎多巴胺神經細胞到患者腦部的初步實驗已經有了令人振奮的效果。不過，兩組美國國家衛生研究院(NIH)資助，包括安慰劑控制組的實驗，並沒有顯示胚胎移植的效益，雖然從正電子顯影(PET)可以明顯地看出多巴胺神經細胞的再生。

另有一個在初步實驗顯示出非常有希望的外科療法是直接將神經成長因子 GDNF 注射到腦內最缺乏多巴胺的部位-被殼。但是，另一項大型有安慰劑控制組的雙盲實驗並沒有證實預期的效果。而有些參與實驗的患者對 GDNF 產生抗體，再加上有些注射高劑量的猴子有中毒的現象，促使主要贊助者 Amgen 藥廠在最近取消此研究。

對於發展有效的神經細胞復原與再生治療，包括基因治療和其他以細胞為基礎的治療(可能包含幹細胞)，仍然有相當大的希望。由過去的研究結果，我們必須強調在設計完善的臨床實驗下，加以評量並小心地評估。



巴金森氏病探索

巴金森氏病十年來的研究與發展(二)

認知能力與心理症狀的治療

幻覺和其他精神上的症狀對治療巴金森氏病而言是一大挑戰。在以往，只有兩種方法可以考慮，在使身體動作更緩慢的狀況下減少抗巴金森藥物，或是無可奈何地接受精神病症狀的存在。一般的鎮靜劑都會使巴病症狀加劇。在幾年前，巴病藥劑所帶來精神病症狀的副作用往往是促使患者採取停藥的主要因素，也因此常常造成症狀惡化而無法行動。

「非典型的神經抑制劑(atypical neuroleptics)」的發展是精神醫學的重要進展。醫學界希望它能幫助控制巴病的幻覺和其他精神上的症狀，而又不使動作障礙惡化。然而，雖然它是“非典型的”，但有些預期的效果並未顯現，有些藥物如 risperidone 和 olanzapine 卻使巴病症狀加劇；其他如 quetiapine 則顯示出些許功效；Clozapine 是唯一在嚴謹設計、隨機控制試驗中已證實可有效地治療精神症狀卻沒有惡化巴金森氏症(事實上它甚至能改善顫抖)的藥物，雖然此藥需要定期監測血球數，這是臨床使用上最不方便的地方。但是它的效益遠超過這不便。

如前所說，失智是巴金森氏病一個重要的問題。



巴金森氏病探索

巴金森氏病十年來的研究與發展(二)

最近的研究發現治療阿滋海默症患者的膽素脂酶(cholinesterase)抑制劑對巴病的失智有效。雖然有些患者服用後覺得顫抖加重，但是大部份的患者認為可以忍受，而許多患者覺得認知功能大幅改進。

結論

此篇短文無法評論到所有對巴金森氏病有影響的研究。但隨著許多尖端研究的進展，目前是一個非常令人興奮的時期。巴金森氏病和許多神經退化病症都有共同的基礎。其他神經退化病症如阿滋海默症的突破對巴病也會有極重要的影響。雖然我們還未到治癒巴病的邊緣，回顧過去十年，可以很清楚地看到在邁向治癒巴病的目標上，我們已經有了重要的進展。⁷

本文譯自：

“Parkinson’s Disease: Selected Basic and Clinical Research Development over the Past Decade”, Anthony Lang, Parkinson Report, fall, 2005, National Parkinson’s Foundation, USA.