

多重系統萎縮症與巴金森

MSA 最新臨床治療發展

多重系統萎縮症（MSA）有一些症狀與巴金森相似，因而常被混淆。雖然現階段 MSA 的治療策略不像巴金森這麼多元，但許多已經進入臨床試驗階段的療法非常值得期待。

文／吳瑞美 臺大醫院神經部

多重系統萎縮症（MSA）和典型巴金森病（Parkinson's disease, PD）是兩種不同的神經退化性疾病，但由於某些症狀相似，一般人常無法區別。本文特別釐清兩者的差異，並介紹 MSA 的治療與最新發展。

MSA 與巴金森的差異

■ 病理學特徵

巴金森病主要成因是 α -突觸蛋白（alpha synuclein）堆積形成路易氏體，造成中腦黑質區的多巴胺神經細胞退化死亡。

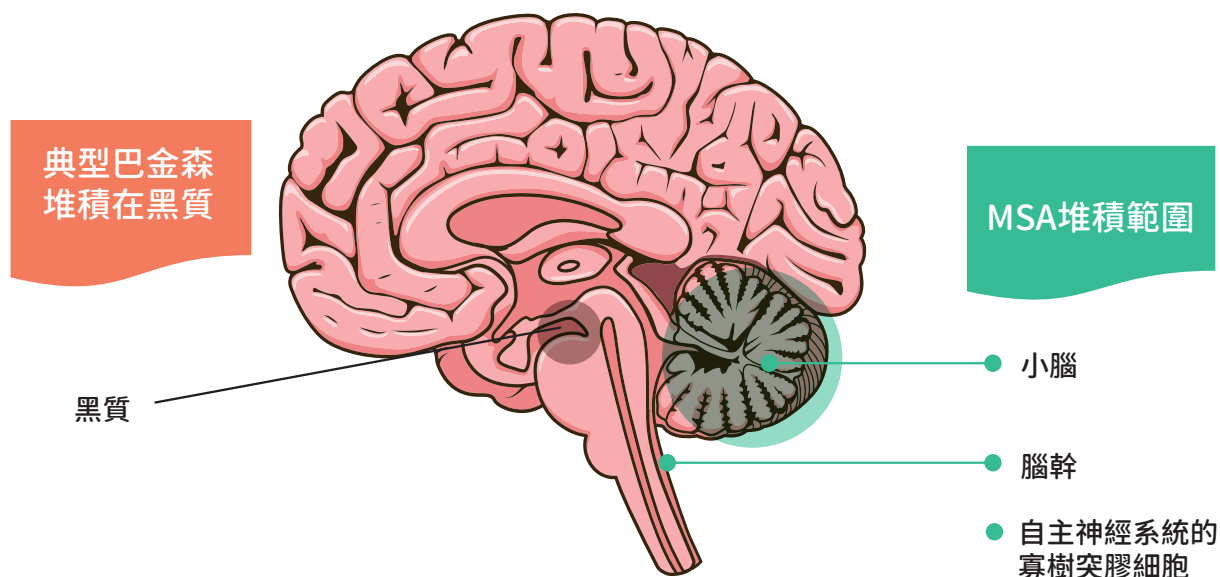
多重系統萎縮症的 α -突觸蛋白堆積範圍則更廣，包括黑質區—腦幹—小腦系統和自主神經系統的寡樹突膠細胞（Oligodendrocytes）；由於大腦中退化

的區域比巴金森病更大，依最早開始退化的區域不同，又大致分為「巴金森症亞型（MSA-P）」及「小腦症亞型（MSA-C）」。但無論哪種型態，MSA 都是一種病程發展迅速的疾病，且症狀的嚴重程度和類型都會隨時間逐漸加重。

■ 症狀與病程

巴金森病在臨床上可依 Hoehn & Yahr 進行分期，稱為「侯葉氏分期」。患者依照其症狀分為五期；多數巴金森病友若是穩定就醫、聽從醫囑按時服藥、規律運動，必要時接受深腦刺激術治療，可將病程控制在第 3 期內長達 15 - 20 年。

多重系統萎縮症的症狀包括：肌張力異常、



小腦功能異常、自主神經功能異常等。肌張力異常造成病友頭部前傾的狀況比巴金森病友更嚴重；小腦功能異常可能出現早期的平衡問題、肢體協調障礙和說話不清；自主神經系統功能異常可能導致姿勢性（直立性）低血壓、尿失禁等。此外，MSA 病患對左多巴胺的藥效反應比巴金森病人差很多。

儘管每位患者的病程可能有些差異，但通常可以分為早、中、晚期三個階段：

一、早期

MSA 早期可能出現輕微的運動障礙，如：動作遲緩、手部動作困難、步態不穩等。一些患者可能在早期就出現自主神經系統的問題，如：低血壓、尿失禁、性功能障礙等。

二、中期

運動功能惡化逐漸顯著，包括：肌肉僵硬、軀幹張力異常、身體嚴重前傾或側彎、平衡問題、步態異常等。自主神經系統問題也可能變得更明顯，如：便秘、解尿困難、血壓過低導致昏厥等。

三、晚期

失去更多運動功能，全身僵硬、四肢動作困難，可能需要輪椅或其他輔助設備。吞嚥困難，有時需要特殊的飲食；言語困難，需要語言治療來維持溝通能力。全身器官功能衰退，包括呼吸系統、心血管系統等。高度依賴他人協助，日常生活可能需要全天候倚賴他人。

MSA 的治療原則

世界動作障礙學會在 2022 年發表了最新的 MSA 臨床診斷定義，有助於診斷的準確性；治療方面，目前治療的主要目標是以緩解症狀、提高生活品質為主。常見的治療方法包括：

- 一、**藥物治療**：針對動作障礙、顫抖、肌肉僵硬等症狀，可用抗巴金森藥物、抗膽鹼藥物等加以緩解；自主神經系統症狀與非動作障礙則有個別症狀適合的藥物，並搭配非藥物治療策略來改善，如：餐後性／姿勢性低血壓、仰臥位高血壓、流口水、急迫性尿失禁、夜尿、便秘、勃起功能障礙、睡眠障礙、快速動眼睡眠行為失調症或不寧腿症候群等。
- 二、**物理治療**：維持肌肉強度、靈活性和平衡感，減緩運動功能的惡化。

三、**輔助設備**：使用輔助設備幫助患者維持獨立的行動能力，如：步行助力器、輪椅等；姿勢性低血壓則以彈性襪來改善。

四、**言語和吞嚥治療**：幫助言語和吞嚥問題的患者提高溝通能力、改善吞嚥困難。

五、**營養支持**：因吞嚥困難和自主神經系統惡化引起的消化問題，營養師可制定適合患者需要的飲食計畫，必要時使用管餵。

六、**支援性照護**：提供患者和家庭的心理和情感支援，包括面對疾病進展時的應對策略並提供相關資訊和資源。

MSA 的最新臨床試驗與神經保護療法

除了以上現行的治療原則，更有多種新的治療方式在臨床試驗中獲得具體成果。根據

巴金森病侯葉氏分期

第 1 期	單側出現症狀，通常是輕微的震顫、動作遲緩或關節僵硬。
第 2 期	雙側出現症狀，但仍能自己站立和行走。
第 3 期	雙側症狀已影響行走平衡，經常跌倒。
第 4 期	日常生活部分需要他人照顧，行走需要助行器。
第 5 期	幾乎仰賴輪椅或臥床，日常生活幾乎需要他人照顧。

藥物開發的臨床試驗分期

藥物開發的過程初始於治療某種疾病的期望。首先，成千上萬的候選藥物經過嚴謹的實驗及分析後，篩選出幾百種候選藥物進入「臨床前試驗（Preclinical Test）」階段。臨床前試驗階段以模式動物（如：小鼠、大鼠）進行候選藥物的測試。通過這個階段的候選藥物，才能申請進入臨床試驗（Investigational New Drug Application, IND），也就是開始以「人體」進行試驗。

臨床試驗階段再分為以下四期：

第一期（Phase I）人體藥理研究：由數名或十數名健康受試者參與，試驗目的主要在瞭解藥物的安全劑量。

第二期（Phase II）治療探索：屬於小型臨床試驗，篩選數十名同質性高的病人，試驗藥物的療效和安全性；根據試驗結果規劃第三期的受試者人數。

第三期（Phase III）治療確認：屬大型的臨床試驗，受試者人數可能數百到數千人不等；通常以隨機分配、雙盲及對照試驗等方式進行，目的在證實藥物的療效及安全性，作為上市的依據。

第四期（Phase IV）治療使用：這個階段是藥品上市後的追蹤，與已核准的適應症相關，監測該藥物是否有先前幾個階段沒發現的副作用或不良反應，需要大量的病人進行長時間的觀察。



美國臨床試驗資料庫，2016 年至今共有 27 個關於 MSA 的臨床實驗，其中有 21% 已進入臨床試驗第三期，可望為 MSA 患者提供更有效、更積極的治療。

一、以 Amprelosetine 改善姿勢性低血壓

Amprelosetine（氨普洛西汀）是一種新型、長效型的正腎上腺素回收抑制劑，是目前唯一進入臨床試驗第三期的藥物，正針對具有姿勢性低血壓症狀的 MSA 病患進行療效與安全性評估。

二、以 Disease-modifying therapy（簡稱 DMT）改善病程進展

目前有數種療法，正在發展或臨床試驗中，說明如下：

A. 降低 α -突觸蛋白的折疊與堆積

研究發現 MSA 患者腦中也有 α -突觸蛋白堆積，導致細胞死亡。因此研究人員試圖減少腦內 α -突觸蛋白的異常堆積。目前已進入臨床試驗階段且有初步成效的治療策略有

MSA各種臨床試驗中的實驗療法

阿爾法突觸蛋白治療

清除阿爾法突觸蛋白

- Lithium
- Rapamycin
- Nilotinib
- Immunotherapy with PD01 and PD03

阿爾法突觸蛋白聚合抑制劑

- Anle138b
- ATH434
- Rifampicin
- EGCG

基因治療藥物

- Antisense oligonucleotides (BIIB101)

細胞治療

間質幹細胞

Mesenchymal stem cells (MSCs)

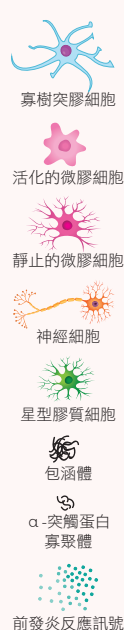
神經保護治療

- Exendin-4 (exenatide)
- GDNF gene therapy
- Rasagiline
- Riluzole

免疫療法

- Minocycline
- Verdiperstat
- Fluoxetine

圖例



以下幾種：

1. 免疫療法是一種治療巴金森病的新方向，例如：研究中的單株抗體（monoclonal antibody）及疫苗（vaccination）等；藉由中和異常的 α -突觸蛋白以防止病理變化在各腦區之間傳播，達到延緩病情發展的效果。
2. 反義寡核苷酸（antisense oligonucleotide, ASO）是一種新型態的基因治療藥物，當 ASO 與 α -突觸蛋白基因 mRNA 結合，便可藉由分解 mRNA、降低 mRNA 穩定度等機轉控制基因，達到治療效果。
3. 聚合抑制劑：藉由 NPT200-11A、Anle138b 和 ATH434 等抑制劑阻止或減緩異常 α -突觸蛋白聚合堆積。

B. 抗神經發炎療法

目前有一款靜脈注射免疫球蛋白已進入臨床試驗第二期，初步成果顯示可改善動作遲緩，細節需待藥廠發布。

C. 神經保護和神經營養支持

目前有許多相關臨床試驗進行中，其中值

得注意的是 CoQ10（輔酶 Q10）。人體自然產生 Q10 的機轉相當複雜，涉及多種微量營養素，特別是維生素 C 及 B 群。目前已知 Q10 具有抗氧化功能，能促進腦細胞氧化利用率、增加腦力及記憶力等。若干臨床報告指出 Q10 能改善巴金森病的動作症狀。日本學者則發現 MSA 可能與 CoQ2 基因的突變有關，而 CoQ2 可催化 Q10 合成，因此有研究正在進行 Q10 對 MSA 的臨床試驗。

D. 幹細胞療法

自從山中伸彌教授提出 iPSC 研究並於 2012 年獲得諾貝爾生理醫學獎後，許多幹細胞治療便如火如荼展開，因此 MSA 的幹細胞治療也在研究之列，目前還在動物實驗階段。

結語

雖然目前 MSA 的治療效果有限，尤其是小腦平衡及步態異常的部分；但有這麼多的臨床治療試驗正在進行，加上物理治療、輔具或人工智慧生活功能的改進，也讓我們懷抱著希望，期待神經醫學的研究發展能為病友帶來福祉。

| 參考文獻 |

1. Lemos et al., J Neural Transm (Vienna). 2021 Oct;128(10):1529-1543.
2. Lo A et al., Clin Auton Res. 2021 Jun;31(3):395-403.
3. Sidoroff V et al., J Parkinsons Dis. 2022;12(5):1369-1387.