

# 巴金森氏症精神症狀之治療

高雄醫學大學附設中和紀念醫院藥劑部藥師 余政穎

## 摘要

巴金森氏症是常見的神經退化性疾病，盛行率在0.6%(65歲) ~ 3.5%(85歲)之間僅次於阿茲海默症；且在巴金森氏症病患中約有15%~40%的比例會出現精神症狀，所以關於巴金森氏症的精神症狀治療是不容忽視的重要課題。對於由抗巴金森氏症藥物所引起的精神症狀，其首要處理原則為減少或是簡化抗巴金森氏症藥物的使用。由巴金森氏症本身所引起的精神症狀，在治療上則為一大挑戰，因為多巴胺藥物是處理運動方面症狀的理想藥物，卻會惡化精神症狀；而使用抗精神病用藥治療其精神方面相關症狀時也會惡化巴金森氏症。故在藥物的使用上建議儘量給予少劑量的Quetiapine 或是Clozapine，此兩種藥物不會惡化巴金森氏症的動作性症狀，Clozapine則須注意顆粒性白血球低下的危險性。老年人使用非典型抗精神病藥物時，要特別注意腦血管疾病風險的增加及可能惡化巴金森氏症動作性的症狀的問題。

關鍵字：巴金森氏症、精神症狀、抗精神病用藥、parkinson's disease、psychosis、antipsychotic drugs

## 壹、前言<sup>1</sup>

巴金森氏症 (Parkinson's disease) 是常見的神經退化性疾病，盛行率在0.6% (65歲) ~3.5% (85歲) 之間僅次於阿茲海默症 (Alzheimer's disease)；且在巴金森氏症病患中約有15%~40%的比例會出現精神症狀 (psychosis or psychotic disorder)，所以關於巴金森氏症的精神症狀治療是不容忽視的重要課題。

## 貳、巴金森氏症之精神症狀<sup>2</sup>

精神症狀在未治療過的巴金森氏症的病患身上反而很少發生，較常發生於經診斷確定為巴金森氏症，並使用抗巴金森氏症藥物治療10年以上的病患。其病程為再發性或連續性，在產生精神症狀前會先出現睡眠障礙，其精神症狀的表現包括：

(1) 幻覺：精神分裂症通常以聽幻覺的形式表現，而巴金森氏症之精神症狀則大多數以視幻覺的形式表現 (20~40%)，

病人會覺得自己所看的東西很真實，但仍保有病識感，可能發生在一天內的任何時間，比較常見發生於下午。聽幻覺（不明顯的耳語或音樂聲）、觸幻覺、嗅幻覺及味幻覺很少發生，通常是與視幻覺並存。

(2) 錯覺：比較沒有干擾病人日常的生活。(3) 妄想及混亂的思考：不像視幻覺那樣常見，妄想（8%）通常是偏執狂的性質，常見於巴金森氏症在比較年輕時發作同時有精神症狀的病人，而且通常是懷疑婚姻不貞。(4) 瞻妄：為一種帶有陰影感覺的精神形式，開始發生在夜間混亂或“日落效應”，如果不治療可能會演變成整天行為的混亂進而影響到整個家庭。

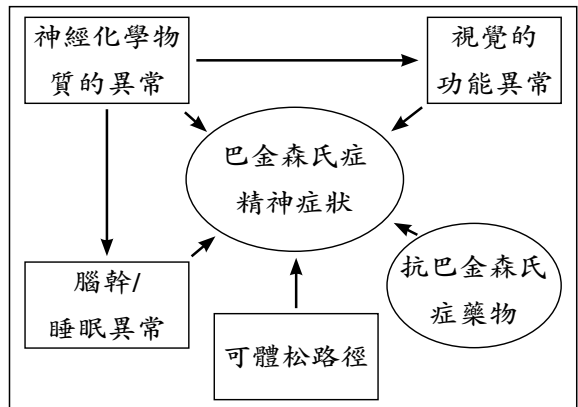
### 參、巴金森氏症精神症狀診斷準則<sup>3</sup>

(1) 特徵性的症狀：出現上述巴金森氏症之精神症狀其中之一。(2) 主要診斷：巴金森氏症。(3) 精神症狀出現的時間：在巴金森氏症發作之後。(4) 總時期：特徵性的症狀一再發生或持續發生至少一個月。(5) 排除其他造成的原因：像是合併Lewy bodies的失智症、精神疾病（像是精神分裂症、精神情感性疾病...）等疾病。

### 肆、巴金森氏症精神症狀的病因學<sup>2,4</sup>

原因尚不清楚，可大致分為內因性（疾病本身造成）及外因性（藥物）兩大類（請見圖一）。相關的神經傳導物質如下：(1) 多巴胺（dopamin）：主要著重於疾病的感覺，若是使用

dopaminomimetics（過度多巴胺活性）的藥物會產生精神症狀。(2) 乙醯膽鹼（acetylcholine）：與控制快速動眼睡眠的路徑有關，治療巴金森氏症運動症狀的抗膽鹼藥物會造成精神症狀（如幻覺）。(3) 血清素（serotonin, 5-HT）：是一些退化路徑的重要角色，如果增加血清素的活性的藥物（像是levodopa）會誘發精神症狀，相反的，使用減少血清素活性的藥物就可以改善精神症狀（像是5-HT<sub>3</sub>拮抗劑Ondansertron及非典型抗精神病用藥）。



圖一 巴金森氏症精神症狀的病理學：環境的及內在的因素相互影響

### 伍、抗巴金森氏症藥物與精神症狀相關性及處理原則<sup>5</sup>

抗巴金森氏症藥物與精神症狀有關，但是與藥物的使用劑量及週期沒有相關，應該是藥物複雜的相互影響。多巴胺藥物（dopaminergic medications, dopaminergic receptor agonist）是第一類與巴金森氏症之精神症狀有相關的藥物，會置病人於高度的危險中，如果減少劑量或是停用藥物會使精神症狀減輕。所以針對抗巴金森氏症藥物產生精神症狀的

首要原則是減少或是簡化抗巴金森氏症藥物（請見表一）；如驟然停用所有的抗巴金森氏症藥物會惡化巴金森氏症造成更嚴重的後果，減少或是停用抗巴金森氏症藥物是需要依循一定的步驟順序（請見表二），一旦精神症狀有所改善就儘可能維持抗巴金森氏症藥物的治療劑量。

表一 巴金森氏症精神症狀的治療步驟

1.	治療相關或是引起巴金森氏症精神症狀的醫學狀況（例如：感染、代謝性障礙等）的疾病
2.	減少非必要的藥物（例如：anticholinergics, muscle relaxants, selegiline）
3.	減少多巴胺作用劑（首要藥物為多巴胺促效劑（dopamine agonists））
4.	使用非典型抗精神病用藥（quetiapine 或 clozapine）
5.	考慮使用膽鹼酶抑制劑

表二 減少或是停用抗巴金森氏症藥物的順序

步驟	種類	藥物例子	藥物本身用途及注意事項
1.	Anticholinergic	Trihexyphenidyl	用途：減少巴金森氏症的顫抖 注意：產生的精神症狀常會合併譫妄
2.	Selective MAO-B	Selegiline	
3.	NMDA antagonist	Amantadine	用途：對於治療運動困難有良好的耐受性 注意：精神症狀較常發生在老年人服用藥物第三至第四個月
	More potent	Memantine	用途：治療中至重度Alzheimer's，改善巴金森氏症的症狀 注意：需要其他研究決定發生精神症狀的發生率
4.	Dopamine agonist	Pramipexole, ropinirole, pergolide, bromocriptine	用途：神經保護性症狀 注意：老年人比較容易精神症狀的產生，特別是先前存在認知或精神方面缺損的病人
5.	COMT inhibitor	Entacapone, tolcapone	注意：一旦精神症狀產生的話，減少levodopa的劑量會比減少COMT inhibitor的劑量有效果
6.	L-dopa	Levodopa	用途：是巴金森氏症的標準治療藥物，是最後減少劑量的藥物 注意：可以停用緩釋型藥物改以正常劑型藥物來代替（副作用及累積的風險比較低），另外緩慢減少劑量或是改變服用藥物的時間（一天中最後一劑服藥時間最好是在下午以前，因為半夜產生的幻覺會很難處理）

## 陸、巴金森氏症精神症狀之治療<sup>1-2, 6-7</sup>

由巴金森氏症本身所引起的精神症狀，在治療上則為一大挑戰，因為多巴胺藥物是處理運動方面症狀的理想藥物，卻會惡化精神症狀；而使用抗精神病用藥治療其精神方面相關症狀時也會惡化巴金森氏症。

巴金森氏症精神症狀之治療方法一

### 一、非典型抗精神病用藥（表三）

劑量非常低（比精神分裂症的使用劑量低），若需要增加劑量要每隔5-7天再慢慢增加，也由於藥物的鎮靜作用所以通常是睡前使用，對於夜晚因為睡眠障礙而發生行為問題的病人有所幫助。非典型的抗精神病用藥可以改善有精神症狀之病人的預後，quetiapine（Seroquel）是治療

巴金森氏症精神症狀的第一線治療藥物，clozapine (Clopine) 對於巴金森氏症精神症狀非常有效但不會惡化巴金森氏症，考量其具有顆粒性白血球低下 (1-3%) 的副作用所以要小心的使用。至於理想的療程時間尚不明確，由於非典型抗精神病用藥可能產生的嚴重副作用，不建議長期使用，但是也要注意因為停藥的關係造成的精神症狀的再發作的可能性。

## 二、乙醯膽鹼酶抑制劑

雖然並非巴金森氏症精神症狀的首選用藥，但是通常為非典型抗精神病用藥治療仍有精神症狀的認知受損的病患。Rivastigmine (Exelon) 可以慢慢增加劑量至12 mg/d為最大值，對治療視幻覺有所幫助，donepezil (Aricept) 對於精神

狀態沒有明顯的效果，只有少許數據未達到統計意義的研究。

## 三、5-HT<sub>3</sub>拮抗劑 Ondansetron (Supren)

主要是治療因化療所導致噁心及嘔吐的用藥，治療巴金森氏症精神症狀劑量為12-24 mg/day，但是礙於藥物的費用所以沒有強力的證據支持使用效果。

## 四、Modafinil (Provigil)

是促進清醒的藥物，藉著改善早上警覺性，間接影響巴金森氏症認知的功能。

## 五、非藥物治療

認知行為治療、電擊治療 (Electroconvulsive therapy, ECT) 等。

表三 非典型抗精神病用藥使用於巴金森氏症精神症狀病人使用劑量及注意事項

藥物名稱	使用於巴金森氏症精神症狀劑量	注意事項
Clozapine	6.25~50 mg/day (有效劑量: 6.25 mg/day) 通常開始劑量為睡前使用6.25~12.5 mg, 然後每隔5~7天增加12.5 mg直到精神症狀有所改善 ◎劑量過高: 過度鎮靜有可能會使巴金森氏症的動作症狀過度 ◎治療精神分裂症劑量為300~900 mg/day	被認為是最有效的抗精神病用藥 唯一對於治療巴金森氏症精神症狀及不會惡化動作症狀並且有雙盲試驗研究的藥物  可以改善巴金森氏症顫抖、肌肉緊張及運動不能的症狀 結論: 低劑量且短期投與可以改善巴金森氏症精神症狀, 在監測白血球數量(前六個月每週, 之後每兩星期一次)下是可以接受的風險, 但是長期使用的證據不足。
Risperidone	不建議使用 (少數研究使用16 mg/day)	因為會惡化病人的動作功能及認知, 在老年人會增加中風的危險性
Olanzapine	只建議於病人使用Quetiapine無效或是無法使用clozapine時使用 1.25 mg/day每隔5-7天增加2.5 mg直到精神症狀改善	對於巴金森氏症精神症狀似乎無效果, 即使很低的劑量使用也會產生無法忍受的動作功能惡化。另外要注意認知功能, 老年人的中風風險及糖尿病病人高血脂的部分。

Quetiapine	開始睡前使用12.5-25 mg，每隔5-7天增加12.5-25 mg (研究指出平均119 mg/day使用對於55%病人有效) ◎有別於clozapine－ 1. 沒有顆粒性白血球低下的風險(所以不需要監測數值) 2. 不能改善顫抖的情形 3. 可能會有輕微的動作惡化情形(但是比起olanzapine及risperidone來說不會到需要住院的程度)	被認為對於巴金森氏症精神症狀是第一首選用藥(雖只有開放性研究性試驗，需要更多研究來支持其效能及安全性)，也是許多臨床醫師常用於治療巴金森氏症精神症狀的藥物。 病人對於此藥物的副作用有較好的耐受性。
Ziprasione	臨床試驗太少 (少數研究20-40 mg/day會有83%整體改善)	比risperidone好，與olanzapine相類似但是不像quetiapine及clozapine的效果佳。 有較低的體重增加副作用。 需要注意QT-interval延長的副作用。
Aripiprazole	不是很被建議使用 (會惡化巴金森氏症狀，對於精神症狀的改善需要更進一步的試驗研究)	可能對於少數某些巴金森氏症精神症狀病人有效，但是會副作用風險的程度變異性過大。

## 柒、結論

對於治療巴金森氏症精神症狀的藥物建議儘可能用低劑量的quetiapine 或是clozapine，因為此兩種藥物不會惡化巴金森氏症動作性的症狀，clozapine要注意顆粒性白血球低下的危險性。老年人要特別注意使用非典型抗精神病用藥物增加的腦血管疾病風險及可能惡化巴金森氏症動作性的症狀的問題。

## 參考資料：

- Weintraub D, Hurtig HI: Presentation and management of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Am J Psychiatry 2007 Oct; 164(10): 1491-8.
- Williams-Gray CH, Foltynie T, Lewis SJ, Barker RA: Cognitive deficits and psychosis in Parkinson's disease: a review of pathophysiology and therapeutic options. CNS Drugs 2006; 20(6): 477-505.
- Fenlon G: Psychosis in Parkinson's disease: phenomenology, frequency, risk factors, and current understanding of pathophysiologic mechanisms. CNS Spectr. 2008 Mar;13(3 Suppl 4): 18-25.
- Zahode LBZ, Fernandez HH: Pathophysiology and treatment of psychosis in Parkinson's disease: a review. Drugs Aging 2008; 25(8): 665-82.
- Kang GA, Bronstein JM: Psychosis in nursing home patients with Parkinson's disease. J Am Med Dir Assoc 2004 May-Jun; 5(3): 167-73.
- Zahodne LB, Fernandez HH: Course, prognosis, and management of psychosis in Parkinson's disease: are current treatments really effective? CNS Spectr 2008 Mar; 13(3 Suppl 4): 26-33.
- Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH: Treatment of psychosis in Parkinson's disease: safety considerations. Drug Saf 2003; 26(9): 643-59.

# Treatment of Psychosis in Parkinson's Disease

Cheng-Ying Yu

Department of Pharmacy, Kaohsiung Medical University Hospital,

Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan

---

## Abstract

PD (psychosis in parkinson's disease) is the second most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease, affecting up to 1% of the elderly population; illusions of hallucinations occur in 15%-40% of treated PD patients. The treatment of psychosis in the context of parkinson's disease is challenging, since optimizing the management of motor symptoms with dopaminergic medication typically worsens psychosis, and treating psychosis with an antipsychotic can worsen parkinsonism. There is a wealth of evidence, including data form controlled trials, demonstrating the efficacy and tolerability of clozapine, but the use of this drug is limited by the need for regular blood testing. Quetiapine is a promising alternative, although larger placebo-controlled trials are awaited to provide robust evidence to support its efficacy and tolerability in parkinson's disease as well as its safety in the elderly. A further important safety consideration that atypical antipsychotics in the elderly is the increased risk of cerebrovascular disease and stroke risk.

