

精神分裂症的藥物治療：兼論多巴胺假說

楊添圍 陳喬琪 胡維恆

台北市立療養院

自從一九五〇年代抗精神病藥物在臨床上使用後，不僅促成精神醫療由大型醫院住院轉向社區復健，同時精神分裂症的多巴胺假說(dopamine hypothesis)興起[1]，再使得對於精神分裂症的病因研究與治療朝向精神藥物學的方向發展。抗精神病藥物經過四十年的使用，在對精神分裂病的治療效果上已累積了相當多數的研究證據，但是仍有其不盡理想之處，例如：有相當部分的病患治療效果不佳，而且很難避免運動方面的副作用，如錐體外徑症狀與遲發性不自主運動，此外，對於負性症狀，抗精神病藥物可改善也相當有限。

1990年，clozapine 再度在美國獲准使用，而臨床研究發現對前述情形似乎有所突破，加上其獨特的精神藥物學上的作用機轉，因此clozapine 的存在對多巴胺假說形成強烈的挑戰。作者也曾經在十五年前提出臺灣最早有關精神分裂症與多巴胺假說之文獻回顧[2]，隨著新近發展，目前臨床使用的抗精神病藥物已形成爲(1)傳統抗精神病藥物 (conventional antipsychotics)；(2)clozapine；(3)risperidone 與 Serotonin-Dopamine Antagonists (SDA)類藥物等三類藥物。這三類藥物對精神分裂症的療效爲何，又對於多巴胺假說的相關性爲何，本文將回顧文獻加以探討。

傳統抗精神病藥物的發展

Chlorpromazine 是第一個應用在精神病患者的抗精神病藥物，之後臨床上治療精神分裂症的抗精神病藥物都具有多巴胺拮抗劑作用，

因此許多的研究便以多巴胺受體阻斷能力的強弱來解釋抗精神病藥物的作用機轉[3]，之後一種新藥必須具有多巴胺拮抗劑作用，才能被當成抗精神病藥物，進入臨床試驗。Chlorpromazine 在臨床上應用後，便有許多學者，如 Carlsson 早在1960年代就留意到藥物與多巴胺受體的關係。Snyder 等人的文章更進一步闡述抗精神病藥物、多巴胺與精神分裂症的關係，同時提出了多巴胺假說。之後，抗精神病藥物在動物試驗中多巴胺受體結合力與抗精神病藥物藥理作用或是臨床劑量的關係逐漸建立起來[4,5]。在作用機轉上，傳統的抗精神病藥物 (conventional antipsychotics) (如：haloperidol, chlorpromazine)主要是作用在 D₂ 受體，產生阻斷作用。對 mesolimbic tract 之 D₂ 受體的阻斷作用，可以解釋其抗精神病作用。此外研究也顯示，錐體外症狀是 nigrostriatal tract 的多巴胺阻斷造成。

因此，篩選或測試一種藥物是否爲抗精神病藥物，在動物試驗階段中，有其典型的實驗室方法，例如：該藥物會引起實驗動物的 catalepsy、抑制 apomorphine 或 amphetamine 誘發的重複性動作(stereotypy)或是降低制約性迴避行爲(conditioned avoidance behavior)。當然根據這些動物試驗篩選出的抗精神病藥物也都是作用在 D₂ 受體，產生阻斷作用。

多巴胺假說遭受的挑戰

由於傳統的抗精神病藥物在效價(potency)與抗精神病作用上，與其對 D₂ 受體的阻斷作用

Title: Pharmacotherapy of Schizophrenic patients

Authors: Tien-Wei Yang, Chiao-Chicy Chen, Wei-Herng Hu

Taipei City Psychiatric Center

Key words: conventional antipsychotics, atypical antipsychotics, schizophrenia

有相當的關連，因此有多巴胺假說(dopamine hypothesis)的提出。這個假說認為精神分裂病是因為腦部多巴胺過度活躍而造成。許多病患在治療前血液中的多巴胺代謝物 homovanillic acid(HVA)濃度較正常人為高，治療後濃度下降。而精神分裂病患者在短期用藥後，HVA 濃度會短暫性升高，長期使用後多巴胺受體會出現去極化抑制現象(depolarization inhibition)，HVA 濃度也會降低。而且，抗精神病藥物所造成的錐體外症狀與效價、劑量之間有相當一致的關係；因此，對抗精神病藥物在臨床作用與副作用，也可有相當的預測性[4,5]。

然而，有些病患在治療前多巴胺代謝物(HVA)濃度並未較正常人為高，甚至有些病患是較低的。而抗精神病藥物的效果常常必須在用藥後等待一段時間才出現，遠比抗精神病藥物對 D₂ 受體的阻斷作用時間還要長，因此抗精神病藥物的效果可能涉及更複雜的作用機轉，例如受體的再適應，而非單純的 D₂ 受體阻斷而已。最直接關於人體腦部的受體活性的證據，正子發射斷層術(positron emission tomography 簡稱PET)，是將帶有放射性同位素標記的配體(ligand)注射入人體內與腦中多巴胺受體結合，然後以 PET 掃描多巴胺受體分佈情形。Wong 等人發現在未使用過藥物的精神分裂症患者腦部 D₂ 受體比正常人對照組高出兩到三倍。這似乎是精神分裂症患者 D₂ 受體活性增加最直接的證據，然而之後 Farde 等人以 PET 掃描卻未能發現病患與對照組有差異。

再者，由於 clozapine 的出現，也使得傳統抗精神病藥物的多巴胺假說受到挑戰。由於 clozapine 不常出現引起錐體外症狀(簡稱EPS)，而且 clozapine 對 D₂ 受體的親和性或鍵結較弱；同時，也發現 clozapine 對多巴胺受體的不同亞型也有作用，例如 clozapine 對 D₁ 與 D₄ 受體的阻斷作用都比傳統的抗精神病藥物高。此外，除了有 α_1 、 α_2 、m₁、H₁ 受體作用以外，也對 5-HT₂ 受體有阻斷作用。因而，有許多研究正在討論，多巴胺受體的不同亞型與 5-HT₂ 受體的作用，是否是抗精神病藥物的作用機轉。

傳統抗精神病藥物的治療效果及其侷限

抗精神病藥物對精神分裂症的治療效果，已經有相當多的文獻支持。以最近 Dixon 等人的文獻回顧為例，作者選取了自 1985 年之後，數篇以對照組研究進行的藥物試驗的回顧性文獻[6]，得到幾點結論：一、對精神分裂症急性期的正性症狀而言，使用抗精神病藥物比安慰劑有效。二、對預防精神分裂症正性症狀復發的效果而言，使用抗精神病藥物是比安慰劑有效。三、對精神分裂症的認知缺損與負性症狀來說，使用抗精神病藥物是否有效，很難得出確切的結論。四、對不同的抗精神病藥物而言，彼此的治療效果並無差異。五、對於病患長期功能狀態與其他如主觀感受、親屬的焦慮、家庭關係或就業等等而言，似乎沒有證據支持使用抗精神病藥物有明顯的效果。總之，這篇文獻指出傳統抗精神病藥物對精神分裂症治療不足之處：一、無法有效改善負性症狀或認知上的缺損；二、無法改善長期功能狀態與其他社會心理層面的狀態。許多論者也質疑，長期的抗精神病藥物治療並無法實質地改變疾病的病程與結果(outcome)。

此外，傳統抗精神病藥物對精神分裂症的治療，還存在幾個問題，一、約有 5% ~ 25% 的精神分裂症患者是屬於抗精神病藥物非反應者。另外有 5% ~ 10% 病患而無法忍受治療劑量內的神經學副作用，因此有相當部分的病患無法從治療劑量內的抗精神病藥物獲得症狀的改變。二、抗精神病藥物會造成相當困擾的神經學副作用，即錐體外徑症狀(extrapyramidal symptoms, 簡稱EPS)、抗精神病藥物惡性症候群(neuroleptic malignant syndrome, 簡稱NMS)與遲發性不自主運動(tardive dyskinesia, 簡稱TD)。

據估計可能高達 90% 服用傳統抗精神病藥物的患者產生EPS。Prosser 最早指出 EPS、精神分裂症的負性症狀與憂鬱症狀有相當大的重疊，以致很難區分動作遲緩、表情遲滯與憂

鬱症狀，造成臨床處置的困擾。另一方面，靜坐不能(akathisia)也會造成處置上的困擾。靜坐不能兩個彼此相關的成分，一是主觀不安的感受，其次是外觀上特有的不安動作，如踏步、不停來回走動。Halstead 調查一群長期住院的精神分裂症患者，發現有靜坐不能的患者有 24%，而假性靜坐不能(只有外觀上不安動作而沒有主觀不安的感受)則有 18%，而一般報告也在 15% 到 25% 左右，亦即有近四分之一的病患會出現這方面的副作用。臨床上，靜坐不能很容易被誤認為焦慮症狀、情緒不佳或情緒急躁，而認為病患病情惡化。

遲發性不自主運動的原因目前尚未有定論，可能的解釋是抗精神病藥物長期對 D₂ 受體阻斷而造成 basal ganglia 部位受體代償性增生而形成超敏化現象(supersensitivity)[3]。根據 1992 年由美國精神醫學會所委派的遲發性不自主運動工作小組 (Task Force Report of American Psychiatric Association) 認為，遲發性不自主運動每年的發生率可達 5%，若在老年人，則達 30%。雖然 TD 並非像以往所以為常常持續惡化，實際上大多數相當輕微，而且部分會自行緩解，但是仍然有部分病患會持續、惡化或是造成生活上相當不變，並且目前也無有效的治療方式。抗精神病藥物惡性症候群[21]發生的比率雖不高，約在 0.007% - 1.2% 之間，但是會導致死亡，而且與 TD 同樣，目前並未有有效的治療方式。至於發生機轉目前尚未明瞭[3]。

總而言之，傳統抗精神病藥物在治療上目前遭遇到幾個困境：一、無法有效改善負性症狀或認知上的缺損。二、無法改善長期功能狀態與其他社會心理層面的狀態。三、有相當部分的病患無法從治療劑量下的抗精神病藥物獲得症狀的改變。四、抗精神病藥物會造成的神經學副作用，如：錐體外徑症狀、抗精神病藥物惡性症候群與遲發性不自主運動。

非典型抗精神病藥物的機轉

由於從 clozapine 在 1990 年再度於臨床上使用，使得抗精神病藥物一定會引起 EPS 的論

點有所改變，而且 clozapine 不太容易造成遲發性不自主運動，有別於傳統的抗精神病藥物，於是有所謂非典型抗精神病藥物 (Atypical Antipsychotics) 的稱呼。其實有許多傳統抗精神病藥物也不太會引起 EPS，如：thioridazine 可以說是最早的非典型抗精神病藥物，不過一般以為，thioridazine 是因為抗膽鹼作用的保護效果而不太容易引起 EPS。再如：sulpiride, remoxipride 也不具有傳統的抗精神病藥物的副作用類型(side-effect profile)，而他們最主要都作用在 D₂ 受體上，其他接受體的作用相當弱。近年來更研發出許多藥物，如：risperidone 等等，雖然還是對 D₂ 受體有阻斷作用，然而引起 EPS 的情形確比較少。因此以 clozapine 為原型(prototype)，或是強調具有 D₂ 受體以外的受體作用的抗精神病藥物，成為目前研究與臨床使用的新潮流。

但是，研究者對所謂非典型抗精神病藥物的定義確莫衷一是。原本 clozapine 和傳統抗精神病藥物最顯著的不同，就是不容易引起 EPS，才有“非典型”這個名稱。然而之後許多藥物研究發現，其他如：TD、NMS 等副作用也少見，而治療後負性症狀的改善，於是便將這些優點納入非典型抗精神病藥物的特殊性質，也造成許多描述與研究上的界定歧異，再加上 clozapine 特殊的受體作用，更使得眾說紛紜。有人以臨床表現作區隔，有人以作用的受體差異作區隔。學者對所謂非典型抗精神病藥物的定義各自不同，不過絕大多數研究者都以 clozapine 為原型，作為研究的主題。歸納一些研究報告，所謂非典型抗精神病藥物，可能有下列一種或多種特點：在實驗室中：1. 與抗精神病藥物在實驗動物上作用相同。2. 實驗室中，不易造成嚙齒類動物的 catalepsy。3. 不會造成 D₂ 受體向上調節(up-regulation)。4. 不會對多巴胺轉換產生耐受性或是不會產生 A9 多巴胺神經核(黑質區)去極化阻斷現象(depolarization blockade)。臨床上：1. 相對於傳統的抗精神病藥物，較少引起 EPS，而且不太容易造成遲發性不自主運動。2. 不易造成泌乳激素分泌增加。

對於 clozapine 不太容易引起 EPS 的原因，有許多假說，例如：clozapine 對 D_2 受體的親和性弱，或是因為抗膽鹼作用(m_1 受體的拮抗作用)，甚至是對 $5-HT_2$ 受體作用而造成的保護效果[7]。此外，也發現 clozapine 對受體的不同亞型也有作用，例如對 D_1 與 D_4 受體的阻斷作用，都比傳統的抗精神病藥物高。而且，除了有 α_1 、 α_2 、 m_1 、 H_1 受體作用以外，也對 $5-HT_2$ 受體有作用。因此，有許多研究正在討論，多巴胺受體的不同亞型與 $5-HT_2$ 受體的作用，是否與 clozapine 可以減少病患負性症狀與減少 EPS 有關。至於對 $5-HT_2$ 受體的作用，也衍生出一類新藥，既具有 D_2 受體阻斷作用也會阻斷 $5-HT_2$ 受體，這類藥物即所謂 Serotonin-Dopamine Antagonists (SDA)，最典型代表就是 risperidone。

綜合來說，雖然非典型抗精神病藥物目前的作用尚未瞭解，定義也尚未一致，但是我們或可用臨床作用來做暫時性的定義，這樣的定義不涉及複雜而尚未有定論的藥理學作用機轉，摘要之就是：1. 抗精神病效果與錐體外徑症狀比率較寬的抗精神病藥物。也就是在臨床上，相對於傳統的抗精神病藥物，較少引起 EPS。可能也不太容易造成遲發性不自主運動。2. 不容易造成動作遲緩(akinesia)與泌乳激素分泌增加。

Clozapine

Clozapine 早在 1958 年，在 chlopromazine 運用在精神病患後不久就研發出來，1966 年開始使用。臨床的觀察也發現患者很少出現錐體外徑症狀。1975 年在芬蘭有 16 位，瑞典有四位患者發生顆粒性白血球稀少 (agranulocytosis)，導致製造廠商自動在市場上撤出。不過，在有些國家仍然有部分患者繼續使用，而且顯示對可能對難治性的病患有特殊療效。1988 年，Kane 等人對 268 位對三類抗精神病藥物反應不佳，難治性(treatment-resistance)的精神分裂症病患，比較 clozapine 與 chlopromazine 使用六週後的療效，發現使用 clozapine

組有 30% 符合反應者，而使用 chlopromazine 只有 4%。這項研究是目前唯一顯示有單一類抗精神病藥物明顯優於 chlopromazine 的文獻報告。該項研究同時也發現錐體外徑症狀少，負性症狀如情感退縮、表情遲滯、動作緩慢與社交能力都有明顯改善。這項研究以及其他報告顯示 clozapine 還是有其臨床使用的意義，也因此，於 1990 年美國藥物與食品管理局 (FDA) 同意 clozapine 再度於臨床使用，不過由於仍然存在著顆粒性白血球稀少的潛在副作用，所以必須配合嚴格的血液檢查，並且限制使用於對治療難治性或對治療無法忍受之精神分裂症病患。

到底 clozapine 使用到目前，治療效果如何？Buchanan 在最近的文獻回顧中發現[8]：一、對精神分裂症急性期的正性症狀而言，使用 clozapine 至少與傳統抗精神病藥物具同等效果。二、對預防精神分裂症正性症狀復發的效果而言，使用 clozapine 與使用抗精神病藥物是具同等效果，Kane 等人與 Breier 等人的研究顯示對難治性(treatment-resistance)的精神分裂症病患，使用 clozapine 比使用傳統抗精神病藥物更為有效。Kane 估計約有 30% ~ 60% 的反應率。三、對精神分裂症的認知缺損與負性症狀來說，Kane 的研究認為使用 clozapine 的確會改善，但是 Breier 則認為改善的是續發性的負性症狀（副作用或正性症狀造成的負性症狀），缺損症狀並未改善。雖然 Kane 的研究並未區分認知缺損與負性症狀，不過該研究仍然是目前有關 clozapine 研究中，個案數最多而且對 clozapine 改善負性症狀提出最強有力證據的報告。四、對於改善社會與職業功能、改善生活品質與減少住院次數與期間，clozapine 有顯著效果。

至於 clozapine 所造成的副作用情形如何？雖然較少錐體外徑症狀 (4% ~ 7%) 與抗精神病藥物惡性症候群發生，不會造成泌乳激素上升，但是仍然會造成靜坐不能。Clozapine 雖然不容易引起抗精神病藥物惡性症候群，而且對於曾經發生抗精神病藥物惡性症候群的病患，也有個案報告成功的以 clozapine 治療的例

子。不過，仍然有幾例個案報告提出單純用 clozapine 治療而發生抗精神病藥物惡性症候群，特別值得注意的是，clozapine 引起的抗精神病藥物惡性症候群，不會有肌肉僵硬的症狀。有報告指出 clozapine 仍會造成遲發性不自主運動的產生，然而也有報告指示該藥可以減輕遲發性不自主運動的症狀，因此，如果 clozapine 仍會引起遲發性不自主運動，一般認為機會明顯比傳統抗精神病藥物低，某些國家 clozapine 一直未停用，至今使用約 20 年之久，所觀察或研究的結果也是如此[7]。

Clozapine 對受體的阻斷作用有其特殊有別於傳統的抗精神病藥物之處。clozapine 對 D₂ 受體的親和力較弱，對 D₁ 與 D₄ 受體的阻斷作用，都比傳統的抗精神病藥物高，而且對 D₄ 受體的親和力比 D₂ 受體高出約十倍。對 α₁、α₂、m₁、H₁ 與 5-HT₂ 受體都有阻斷作用。Clozapine 對 α₁、α₂、m₁、H₁ 受體的阻斷作用，可解釋其副作用的產生。如：嗜睡，低血壓，心搏過速等等。由於 clozapine 不太容易引起 EPS 而且對負性症狀的改善優於傳統的抗精神病藥物，因此，有許多假設與研究正在討論，多巴胺受體的不同亞型 (特別是 D₁ 與 D₄) 與 5-HT 受體 (5-HT_{2A} 與 5-HT_{2C} 受體) 的作用，是否與 clozapine 可以改善病患負性症狀與較少引起 EPS 有關。對於多巴胺受體的不同亞型研究指出，由於 clozapine 對 D₂ 受體的親和力弱，可以解釋為何較少引起 EPS，然而為何會改善負性症狀，有學者分別強調 D₁ 與 D₄ 受體的重要性。D₁ 受體多分佈在前額葉，而負性症狀產生的假說之一就是前額葉的病理變化造成，因此似乎言之成理，但是目前有許多藥物有 D₁ 受體阻斷作用，卻不具有明顯抗精神病效果。D₄ 受體多分佈在前額葉與邊緣系統，而傳統抗精神病藥物對 D₄ 受體的結合力比 D₂ 受體的結合力相當或較低，只有 clozapine 對 D₄ 受體的親和力比 D₂ 受體高出約十倍。不過 D₄ 受體所扮演確切的角色目前則不瞭解。此外，也有研究認為在腦部作用部位上，clozapine 比較選擇性的作用 mesolimbic tract、mesocortical tract，而非 nigrostriatal tract，因此可以解釋其

改善負性症狀的效果，也可以解釋錐體外症狀的較少產生的原因。至於對 5-HT 受體的阻斷，則是另一個研究的重點。如該藥對多巴胺與 serotonin 受體的作用是改善正性與負性症狀與 EPS 較少的關鍵。由於 serotonin 在前額葉區會抑制多巴胺分泌，因此對 5-HT₂ 受體的阻斷會使該區多巴胺分泌增加，再者，抗腎上腺素作用也應有貢獻[7]。此外由於該藥對 5-HT_{2C} (以前命名為 5-HT_{1C}) 的親和力也相當高，而這種受體在前額葉相當豐富，因此也可能對 clozapine 非典型的藥效有所貢獻。然而，目前為止，對於 clozapine 為何“非典型”，目前的研究報告眾說紛紜，有時彼此衝突或互不相關，再者，對 5-HT₂ 受體的研究又分類出新的亞型 5-HT₆、5-HT₇，而新近資料顯示 clozapine 對它們的親和力也相當高，所以這兩類受體亞型所扮演的角色也引起很多興趣。

雖然 clozapine 有許多優點，然而其特有的副作用，如顆粒性白血球稀少與癲癇卻造成其臨床運用的限制，其中最嚴重的就是顆粒性白血球稀少。許多傳統抗精神病藥物都會有血液學副作用，如輕微的白血球缺乏 (leukopenia)，白血球數在 3500 左右，而通常不會造成臨床上的問題，抗精神病藥物產生顆粒性白血球稀少 (顆粒性白血球小於 500 mm³) 發生率約萬分之一到五 (或一千三百分之一)。然而，clozapine 產生顆粒性白血球稀少發生率平均約 1% 到 2% (報告分佈在 0.05% 到 2.0% 之間)，這也是 1975 年 clozapine 在藥品市場上撤出的主因。中性白血球缺乏 (neutropenia) (顆粒性白血球小於 1500 mm³)，發生率約 2.8%，而輕微的白血球缺乏 (leukopenia)，白血球數小於 3500 左右，機會約達 3:1000。由於，顆粒性白血球稀少通常發生在用藥後六個月內，而且 75% 到 80% 的個案發生在四至十八週。因而血液副作用可以藉著定期的檢查，將危險性降至最低。至於 clozapine 造成的癲癇大發作情形在約在 1% ~ 10% 之間，發生機會比傳統抗精神病藥物為高。而 Devinsky 等人發現癲癇發作與劑量有關。使用 600 mg/d 時，約 4.4% 病患患有癲癇發作，若使用 300-600 mg/d 則有 2.7

%，用量在 300 mg/d 以下，則降低至 1%，而且若是劑量調高太快或是合併使用會降低癲癇閾值的藥物則容易發生[9]。

綜上所論，clozapine 是非典型抗精神病藥物的原型，臨床的研究發現使用後少出現錐體外徑症狀與遲發性不自主運動，不會造成泌乳激素上升並且少見抗精神病藥物惡性症候群。對於難治性(treatment-resistance)的精神分裂症病患，是目前唯一證實優於其他抗精神病藥物的藥物。同時也有證據顯示它對精神分裂症的負性症狀有改善的效果。然而 clozapine 為何有別於傳統的抗精神病藥物之處，目前並未有一致的說法。此外，clozapine 因為存在著顆粒性白血球稀少的副作用，造成其臨床運用的最大限制。

Risperidone

Risperidone 是 benzisoxazole 的衍生物，對 5-HT₂ 受體的親和力是目前臨床上使用的抗精神病藥物中最強的，對 D₂ 受體的親和力略高於 haloperidol，再者對 α_1 受體的親和力也相當強。對 α_2 與 H₁ 受體親和力則微弱，而對 D₁ 與 muscarinic cholinergic 受體則無作用。因為對 D₂ 受體的親和力高，risperidone 建議使用劑量為每日 6 (4 ~ 8)mg，在傳統抗精神病藥物分類中應該屬於高效價藥物，但是卻因其對 α_1 受體作用，造成低血壓的副作用，而且 EPS 情形比 haloperidol 明顯低許多。

目前對 risperidone 治療效果研究指出，一、對急性期的正性症狀而言，risperidone 至少與傳統抗精神病藥物具同等效果；二、對預防精神分裂症正性症狀復發的效果，目前並未有相關的研究可證明；三、對精神分裂症的認知缺損與負性症狀來說，有四組對照實驗(對照藥三組為 haloperidol，一組為 perphenazine)發現使用 risperidone 的確會改善，而且優於對照組。但是，到底改善的是續發性的負性症狀(副作用或正性症狀造成的負性症狀)，或是缺損症狀也沒有研究加以區分；四、雖然 risperidone 較少錐體外徑症狀，但是研究也發現錐體外徑

症狀與劑量呈現線性正相關]，也就是劑量越高，EPS 越明顯，大於每日 10 mg 情形下，該藥引起的 EPS 就會和 haloperidol 類似。五、劑量與治療反應(dose-response)之間，似乎有鐘型分佈(bell-shaped)，也就是治療效果最佳情形為每日 4，6，8 mg，而 2，10，16 等劑量下之治療反應則較差。六、會有姿態性低血壓情形，而且會造成泌乳激素上升。有些個案報告有抗精神病藥物惡性症候群與遲發性不自主運動情形發生，雖然有待進一步澄清與確定，然而對有抗精神病藥物惡性症候群與遲發性不自主運動的病患，risperidone 目前恐怕無法取代 clozapine 的優點。七、目前沒有任何研究比較 risperidone 與 clozapine 在對藥物難治性的患者的治療效果。

Risperidone 是否會改善精神分裂症的認知缺損與負性症狀這個問題值得進一步討論。首先，risperidone 比較其他藥物的研究顯示會改善負性症狀，都是以不同劑量的比較與固定劑量的對照藥物，而在兩者都固定劑量的研究中，對負性症狀改善的效果都沒有差異[10]。其次，對於任何藥物是否會改善精神分裂症的認知缺損與負性症狀，我們應該考慮錐體外徑症狀、精神分裂症的負性症狀與憂鬱症狀有相當大的重疊，因此許多論者[10]一直強調目前研究並未仔細區分或探討原發性的負性症狀(即認知缺損)與續發性的負性症狀(正性症狀、錐體外徑症狀與憂鬱症狀所造成)。最常用的方式是以各種標準化的量表來評估精神分裂症的正性與負性症狀、錐體外徑症狀與憂鬱症狀等的變化，然後探討之間的共變關係。

前面提到 risperidone 對 5-HT₂ 受體的親和力是目前臨床上使用的抗精神病藥物中最強的，約為對 D₂ 受體的親和力的 25 倍。因此也使 5-HT₂ 受體在精神分裂症治療的意義受到重視，論者以為 5-HT₂ 受體的阻斷造成減少與正性、負性症狀改變[7]。其實 5-HT 與精神分裂症的關係並非是最近的發現，早在 1950 年代多巴胺受到重視時，5-HT 同時也受到重視，只是之後多巴胺假說慢慢確立後，5-HT 便退出舞台的中心，直到非典型抗精神病藥物發展後才又

受重視。早期觀察到服用 lysergic acid (LSD) 後會出現類似精神分裂症的症狀，而由於 LSD 在周邊會有 5-HT 拮抗作用，因此推論精神分裂病是由於 5-HT 缺乏造成，不過我們目前瞭解 LSD 對 5-HT_{2A} 與 5-HT_{2C} 受體都是部分促動劑(partial agonist)。再者，在精神分裂症患者死後解剖發現，在基底核部位 5-HT 與其代謝物 5-HIAA 的濃度增加。而前額葉部位會觀察到 5-HT 受體密度減少。不過也有些研究發現並未支持前述發現。最近發現一種純粹的 5-HT_{2A} 拮抗劑 ritanserin 會改善在精神分裂症使用抗精神病藥物後的 EPS 與負性症狀，以及 clozapine 也是具有明顯 5-HT₂ 受體阻斷作用，因此，同時擁有多巴胺與 5-HT 阻斷作用的藥物可能會改善 EPS 與負性症狀，因此而有 Serotonin-Dopamine Antagonists (SDA) 的稱呼，risperidone 便是這種概念下，第一個在臨床使用的藥物。目前 5-HT 在抗精神病藥物的作用機轉仍有待進一步澄清，不過，我們知道 5-HT 受體在前額葉邊緣系統與黑質區都扮演對多巴胺分泌或傳導抑制的角色，因此對 5-HT 受體阻斷作用應該會造成多巴胺的去抑制，使得多巴胺的分泌與傳導增加，因此改善 EPS 與負性症狀。

其他新藥的研究

目前新藥的發展不論在理論與實際運用上才方興未艾，有許多學者以作用機轉的不同企圖加以分類，例如：涵蓋多種受體作用的有：olanzapine，合併有 D₂ 受體與 5-HT 受體作用；risperidone、seroquel，較選擇性作用在 A10 區；sertindole、seroquel。選擇性作用 D₂ 受體，在而其他受體作用相當低的：amisulpiride 等等。其中 sertindole，對 D₂、D₄、α₁ 受體的有親和性，也對 5-HT₂ 受體有作用。可能具有減少負性症狀之作用，而運動方面副作用明顯比 haloperidol 少。Seroquel，對 D₂、D₁、α₁、α₂ 受體的有親和性但低，也對 5-HT₂ 受體親和性較高。可能具有減少負性症狀之作用。Olanzapine，對 D₁、D₂、D₄、H₁、

α₁ 受體的有親和性，也對 5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₃ 受體有作用。與 clozapine 不同的是其對 D₂ 受體的親和力高，因此為一高效價藥物，而且可能具有減少負性症狀之作用，而運動方面副作用明顯比 haloperidol 少。因此抗精神病藥物已經無法用高效價或低效價來分，或許以各種受體作為分類標準會是未來的趨勢。目前，這些藥物大多在臨床試驗階段，不過有許多藥物應該會在短期內核准在臨床上廣泛使用，屆時，便可提供在臨床上更多選擇，與精神分裂症病理研究上更多思索的方向。

多巴胺假說已經被推翻了嗎？

正如 Nancy Andreasen 於 1988 年提到：“目前最被接受，有關精神分裂症神經化學機轉的假說，就是多巴胺假說”。雖然多巴胺假說不能解釋的問題相當多，倍受爭議與挑戰，然而 Lancet 編者評論也指出，“多巴胺受體在治療上的重要性依舊沒變，並未被新一代非典型抗精神病藥物的引進而改變”。許多受體的角色(如)正被深入地研究中，不過，目前並未有任何假說或理論可以完全取代多巴胺假說的地位。

抗精神病藥物更有效了嗎？對治療難治性的精神分裂症患者而言，目前證據顯示 clozapine 是比傳統抗精神病藥物有效，這可能也反應了精神分裂症的異質性。或許，難治性的精神分裂症患者是較為同質的一群，而對 clozapine 反應較佳反應了某種共同的質性。對改善精神分裂症的負性症狀而言，clozapine 與是目前研究中最有證據之支持的抗精神病藥物，而 risperidone 似乎也有可能。但是這些改善是來自於正性症狀與錐體外徑症狀的減少，還是對原發性的負性症狀(即缺損症狀)確有幫忙，目前則無法下結論。然而，對總體精神分裂症患者而言，我們很難說有任何藥物明顯地比其他藥物有效。

抗精神病藥物較少副作用了嗎？新一代的抗精神病藥物正朝著副作用較為減少的目前發展。抗精神病藥物副作用會增加病患服藥順從

性以及安全性，近而使得部分無法忍受目前藥物副作用而未接受充分治療的病患受益。在現有非典型精神病藥物中 clozapine 明顯地比傳統藥物較少神經學副作用，很少出現錐體外徑症狀與遲發性不自主運動，不會造成泌乳激素上升並且極少見抗精神病藥物惡性症候群。然而它會有姿勢性低血壓，而且容易造成顆粒性白血球稀少。Risperidone 會有姿勢性低血壓情形，而且會造成泌乳激素上升，個案報告有抗精神病藥物惡性症候群與遲發性不自主運動情形發生。對於有 NMS 病史或是存在著 TD 的患者，clozapine 仍然會是最優先的選擇。新一代的抗精神病藥物的副作用也無法用所謂高效價或低效價的二分類法來概化，而必須以藥物對受體的作用來決定。

雖然我們不能說，非典型抗精神病藥物一定比傳統抗精神病藥物更有效更少副作用，然而非典型抗精神病藥物的出現，的確使一些存在已久的難題，有了解決的跡象，無可諱言地，尋求更有效更安全較少副作用的抗精神病藥物，將會是二十一世紀精神分裂症患者藥物治療的最重要課題之一。

結 論

在精神醫學的發展史上，抗精神病藥物的導入確實是一個里程碑，而與道德療法，心理治療並列為精神醫療的三次革命。然而抗精神病藥物絕非治療精神分裂症的萬靈丹，心理社會治療的併用是絕不可或缺的。從本文的回顧，可以發現精神分裂症的藥物治療已稍離多巴胺理論的框架，而融入了其他神經傳導物質的論據。根據這些理論有些新藥已被開發，但是尚未被證明是完全合乎理想。不論如何，

這種研究發展是必要的，我們也期待這樣的努力持續不斷進行，俾能夠發現完全符合臨床需要的藥物。

推薦讀物

1. Snyder SH, Banerjee SP, Yamamura HI, Greenberg D: Drugs, neurotransmitters and schizophrenia. *Science* 1974; 184: 1243-53.
2. 陳喬琪：精神分裂病與多巴胺假說。當代醫學 1982; 9: 52-5.
3. 林信男、胡維恆：精神藥物與精神病理。胡海國、林信男編著：生物精神醫學。台北市：健康文化 1995; 79-106。
4. Creese I, Burt DR, Snyder SH: Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 1976; 192: 481-3.
5. Seeman P: Brain dopamine receptors. *Pharmacol Review* 1980; 32: 229-313.
6. Dixon LB, Lehman AF, Levine J: Conventional antipsychotic medications for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995; 21: 567-77.
7. Meltzer HY: Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacol* 1989; 99: S18-S27.
8. Buchanan RW: Clozapine: efficacy and safety. *Schizophr Bull* 1995; 21: 579-91.
9. Devinsky O, Honigfeld G, Patin J: Clozapine-related seizure. *Neurology* 1991, 41: 369-71.
10. Umbricht D, Kane JM: Risperidone: Efficacy and safety. *Schizophr Bull* 1995; 21: 593-606.