

向精神藥之藥效藥理與 Aging

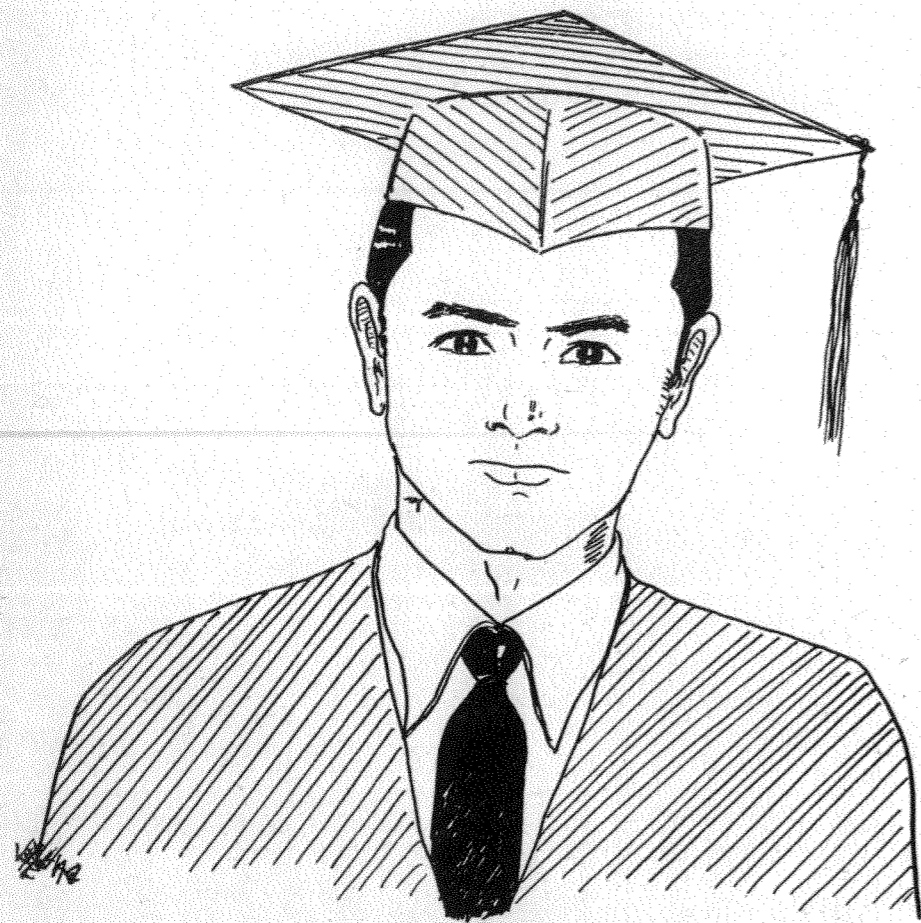
作者：澁谷健博士

日本東京醫科大學教授

謝明村：△R¹

日本東京醫科大學藥理學

研究教室博士班

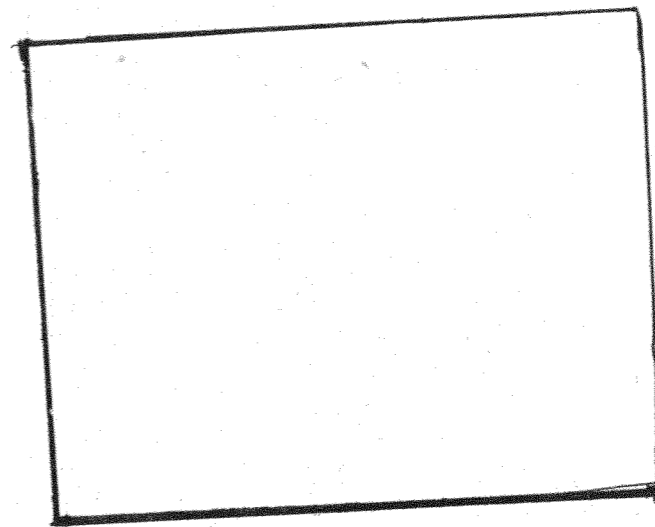


近年來，由於生活水準之提高，公共衛生及醫療保健之發達，而使人類之壽命延長，因而老齡人口隨著增加，然而如何確立以老年者為對象之藥物療法為重要之課題。對於老年者所發生之症狀、疾病，應包含生理的老化及病的老化等。由於老年期特有之心理的背景存在，在心身方面，神經症等方面之神經障礙，與壯年期比較，其罹病率極高(1)。所以對於老年者之精神障礙，如

使用向精神藥時，由於加齡 (aging) 而所引起之老人性變化；即對於老年者之精神及身體特徵等之變化，要充分了解。

本文僅對於老年者，如患有精神障礙，服用一般代表性向精神藥時，以最近之藥理學所見，及其相關之問題，而加以敘述。

對於老年者，由於年齡漸增，而使身體之各種生理機能亦隨著減低。尤其對於神經系，特別是中樞神經系，它為綜合調節身體之生命維持機



是中樞神經系，它為綜合調節身體之生命維持機構，擔當重要之機能，由於老齡期所產生之神經系機能減低，直接的或間接的會影響到全身各部分之生理機能。

由於加齡，會使神經系引起退行變化及使神經傳導之速度減低(2)，味覺、視力、及聽力等之知覺系統機能亦會減低(圖1)。又 Strehler (5) 曾提出報告，神經系以外之其他臟器之機能，如呼吸器系統、心臟及腎臟等器官之機能，亦會隨着加齡而呈直線遞減。

綜合上述，由於加齡，而使全身各種臟器之機能均呈降低，因此藥物之藥理作用及其發現之毒性作用，對老年者之影響，應加以注意。Streicher (6) 曾提出研究報告，以老鼠做實驗，由於加齡，使用鎮靜催眠劑 hexobarbital 時，其睡眠延長作用之持續時間會引起變化(圖2)，其原因為由於藥物感受性之變化，及代謝排泄之遲延等因素，由於加齡而使各種生理機能降低，進而使以維持生命機能為中心之神經系亦隨着引起退行變化。因此使用中樞神經系藥物時，應注意

年齡之問題。

行動藥理學 behavioral pharmacology 包含着神經精神藥理學 neuro-psychopharmacology，係近代被廣泛研究之學科。迄今對於向精神藥之作用機轉，尤其是對精神機能或精神病之發現機轉，尚有許多作用點未被明瞭，僅有部分被了解而已，未能突破現狀。

最近對於許多中樞神經系藥物之作用機轉，



8)，及與腦內 MA 變動之關係(9,10)，進而了解向精神藥之作用機轉，詳請參考著者之研究報告之總論部分(11)。

強力精神安定藥，phenothiazine系藥物之 chlorpromazine 及 perphenazine 對於中樞之作用為 CA neurone 係作用於正中隆起及毒斑核；對於 5-HT neurone 係作用於中腦之縫線核領域，均各別引起 MA 螢光之變化，因而會促進腦內 MA turnover 之變化。又 rauwolfia alkaloids 之 reserpine 之作用機轉係直接侵襲腦內 MA 之貯藏

一般推論為對於存在腦內許多 amine，特別是 noradrenal (NA)，dopamine (DA) 等 2 種之 catecholamine (CA)，及 serotonin (5-HT) 之 neurone 介入所產生之作用。

神經組織內之 monoamine (MA) 之檢出法係將腦組織研勻後，以化學方法測定之，本方法係不能使用細胞濃度或 synapse 濃度檢出時使用之，著者之研究室係以化學的測定法兼用組織化學的方法檢出 MA 之含量。來研究室曾以老鼠做實驗，從事於檢討向精神藥所引起之行動變化(7，

部位，而促進 amine 之游離，使貯藏顆粒之 re-uptake 減退。但著者之觀點為生體內之 CA 可能受 rauwolfia alkaloids 之作用，而使其合成受阻。因而其作用機轉，今後有進一步研究了解之必要。對於緩和及精神安定藥之 benzodiazepine 系藥物，chlordiazepoxide 及 diazepam，從事於實驗，單獨投與時，對於 CA 螢光不會引起特別之變化，但如有 CA 代謝阻害藥物之存在併用時，DA, NA 之含量會減少，及於正中隆起、毒斑核，發現會抑制 CA 螢光之消失。由此可見

benzodiazepine 系藥物之對於中樞之作用，係與腦內 MA 之代謝有關。又抗抑制藥，尤其是三環系抗抑制藥，imipramine 及 amitriptyline，一次投與及連續投與實驗時，會發現對 MA 產生差異之影響。如作一次投與實驗時，於正中隆起及毒斑核之 CA 螢光，跟對照群作比較，會發現甚強之螢光；但作連續投與實驗時，其 CA 螢光有減弱之現象。

前述於腦內組織濃度、細胞濃度 MA neurone 之分布狀態，以藥理學的方法，可以了解

其變動之動態；以螢光組織化學的方法也可以檢出。中村等(12)曾提出研究報告，指出中樞神經之老化，從生化學的方法，腦之構成成分及其化學傳達物質等可以了解；即腦內 MA 量由於加齡而引起之變動等作了詳細之研究。今後從事於中樞神經系之老化之生化學的病因之研究，以了解內精神藥之作用機轉；及精神藥理學對於 MA 之相關作用等之研究，為藥理學上重要之課題。

作用於中樞神經系之藥物，其療效受年齡差之影響甚大，尤其對高齡者使用抑制性作用藥物時，會發現甚強烈的影響。老年者使用一般藥物，與一般青壯年者作比較，會發現很多之副作用，特別是服用向精神藥時，會發現多種之副作用及重篤性副作用；如意識障礙、錐體外路症狀、運動失調、弛緩、體溫下降、血壓下降、血液障礙、色素沈著、黃疸、運動困難 dyskinesia、便秘、尿閉等。因此使用時應加以注意。還有一般投藥量之問題，因投與量決定於藥物之吸收、血中濃

度、臟器內濃度、代謝、排泄等各種因素。因此老年者必須接受現代醫藥教育，具備有一般醫藥之常識。

於表 1 原各種向精神藥之分類，老年者使用向精神藥時，應考慮不同於一般青壯年。以下係對於代表性向精神藥之特性加以簡述：

(1) 強力精神安定藥 major tranquilizer (神經遮斷藥 neuroleptics)：

本類與緩和及精神安定藥及抗抑制藥作比較，其使用之次數(頻度)較少。本類係對頑固性不

眠、興奮、妄想及幻覺等之諸精神症狀，為代表性之治療藥，尤其是明顯之精神患者，可以考慮使用本劑。本類常被使用之藥物為 phenothiazine 系藥物之 chlorpromazine 及 levomepromazine；butyrophenone 系藥物之 haloperidol 等。使用本類藥物後，其顯着性之副作用為最先引起錐體外路症狀、傾眠、起立不能等副作用，因此老年者如適用本類藥物治療時，最大之問題點為考慮其副作用。又 phenothiazine 系藥物之副作用可以參考 Grud (13) 及 Fowler (14) 最近之研究報告。

(2) 緩和及精神安定藥 minor tranquilizer 報告。

(2) 緩和及精神安定藥 minor tranquilizer (抗不安藥 anti-anxiety drugs)：

本類為老年者由於心身症、神經症及其他精神症隨伴之疾患等，為最常被使用之藥物。尤其對於情動障礙所引起之不安、緊張、焦躁、抑鬱症狀、自律神經症狀及神經症等諸症狀時適用之。以前為常使用 meprobamate，現為 chlordiazepoxide、oxazepam、oxazolam 等之 benzodiazepine 系藥物最優先被使用。又 benzodiazepine 系藥物群中，nitrazepam 及 flurazepam 為適用於催眠鎮靜藥 barbiturates 等之代用品。老年者由於對 barbiturates 之排泄機能減少，而呈現蓄積作用及中毒現象等，因此老年者使用時應加以注意。其實其副作用及注意點尚有甚多，如筋弛緩作用、嗜眠症狀，及精神依存性等。

(3) 抗抑制藥 antidepressants：

近年來，由於罹患憂鬱病患者有顯著增加之趨勢，老年期者亦不例外，但老年者常見者為非定型者為多，患病時間較長，且會有常再患之傾向，完全痊癒者甚少。常被使用之抗抑制藥為三環系抗抑制藥之 imipramine，amitriptyline 等一般代表性藥物。又如有併發特別性不安、焦躁等激烈症狀，及顯着之妄想等症狀時，可以與緩和及精神安定藥、強力精神安定藥等合併使用之。又其他常被頻用之三環系抗抑制藥尚有 trimipramine，nortriptyline 等。本類之副作用為具有 anticholine 作用，故應注意之，其他尚有心臟

障礙、血壓調節能減低、起立性低血壓(13)、不整脈(14)、口渴、排尿障礙等。又應注意，

本類藥物易出現幻覺、不安、興奮等之精神症狀

上述由於加齡而隨伴神經系之機能減低，而導致生命維持機構之統合調節機能減低。因此關於中樞神經系統，老年者使用藥物時，因其對藥物感受性之變化及代謝排泄之遲延等，使用時要特別加以注意。尤其對於安全性加以考慮之處為，向精神藥之一般藥理作用，及發現中毒作用

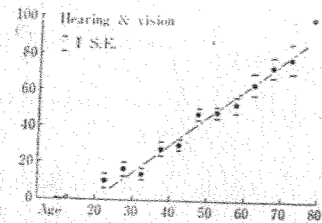


圖1：人之聽力及視力障礙之發現率與年齡之變化推移 (Webster (4) 1974)

時，應如何處置其對策。因此從動物至人；或由於從人至動物之 feedback，為今後研究之趨勢。

老年者之精神障礙，由於器質、心理、環境等外在因素，及其他有關因素所引起者為多，故應加以治療。又向精神藥之適用範圍很廣泛，不能輕意加以使用，本文之目的為喚起使用向精神藥時應加以注意。(註：本文以日文發表於 Geriatric Medicine vol 17, No. 2, 1979)。

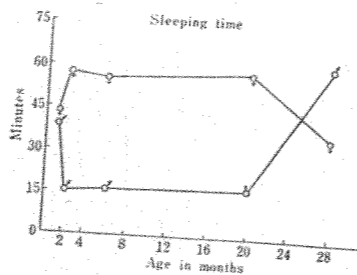


圖2：老鼠由於加齡 hexobarbital 對睡眠時間之變化推移 (Streicher (6) 1955)

壹、強力精神安定藥 major tranquilizer, 神經抑制藥 neuroleptics

1) phenothiazine 衍生物 (chlorpromazine, acetylpromazine, levomepromazine, metoxypropazine, prochlorperazine, perphenazine, thioridazine, trifluoperazine, promethazine)

2) rauwolfia alkaloids (reserpine)

3) benzoquinolizine (tetrabenazine)

4) butyrophenone 衍生物 (haloperidol)

5) lithium

貳、緩和神經安定藥 minor tranquilizer

1) propandiol dicarbamate (meprobamate)

2) benzodiazepine 衍生物 (chlordiazepoxide, diazepam, nitrazepam, oxazepam)

3) 其他抗不安藥 (azacyclonol, benactyzine, ectylurea)

參、抗抑鬱藥 antidepressant drugs

1) 精神興奮藥 psychostimulant (amphetamine, piperadrol, methylphenidate)

2) 感情調整藥 thymoleptics

i) dibenzazepine (imipramine)

ii) dibenzocycloheptadine (amitriptyline)

3) thymerehetics

4) MAO inhibitor

ヘテロ環化合物の研究

Furo [3.2-C] Pyrazole 誘導體の合成

Furo [3.2-C] Pyrazole類 の合成化學的研究

作者：

吉名重多賀博士 日本名城大學教授
田中昭博士 日本城西大學教授

郭盛助博士 日本名城大學藥學博士
本院 R3

指導：郭盛助教授

譯者：廖名權

