

現性可能有問題，應該要拒絕此方法；若HRRAT值 ≥ 1.5 ，表示此方法的再現性高於正常的期待⁽²⁾。

結果顯示，FM2⁽⁴⁻⁶⁾與安非他命類⁽⁴⁻⁷⁾之分析方法，其HRRAT值介於0.5~1.5之間，表示這二個方法做為例行性檢驗是可被接受的。但是Ketamine、GHB、大麻及鴉片類所依據之分析方法，其HRRAT值並未在適當範圍內，主要原因可能是因研究目的並非針對例行性檢驗且儀器設備亦不盡相同。實驗室間之『共同合作研究』已廣泛應用於測試環檢與食化的分析，尿液中濫用藥物的分析應亦可朝此方面研究。

參考文獻：

1. Youden, W.T. Statistical Techniques for Collaborative Test. The Association of Official Analytical Chemists 1975.
2. 2002 AOAC international: Guidelines for collaborative study procedures to validate characteristics of a method of analysis. http://www.aoac.org/vmeth/Manual_Part_6.pdf
3. Trujillo, W.A., Sorenson, W.R. Determination of ephedrine alkaloids in human urine and plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry: collaborative study. J AOAC Int 2003; 86(4):643-656.
4. 行政院衛生署管制藥品管理局，常見濫用藥物檢驗方法彙編 2007
5. Wang, P.H., Liu, C., Tsay, W.I., Li, J.H., Liu, R.H., Wu, T.C. et al. Improved screen and confirmation test of 7-aminoflunitrazepam in urine specimens for monitoring flunitrazepam (rohypnol) exposure, J Anal Toxicol 2002; 26:411-418.
6. Hsu, M.C., Chan, K.H., Chu, W.L., Liu, R.H. Collaborative study on the determination of 7-aminoflunitrazepam in urine by GC-MS. J Food Drug Anal 2007; 15(2):202-205.
7. 周聰瑩。尿液中安非他命類似藥物（MAMA、MDEA、MDA）檢驗方法研究。行政院衛生署管制藥品管理局九十一度科技研究發展計畫（DOH91-NNB-1007）。

Zolpidem用於治療動作障礙疾病之案例討論

王署君

台北榮總神經醫學中心一般神經內科主任
國立陽明大學醫學院醫學系神經科教授

壹、前言

Zolpidem，為一短效，非典型的新一代安眠藥物，屬於imidazopyridine類，而非傳統安眠藥物，如苯二氮平類（benzodiazepine）。此類藥物主要選擇性地作用在GABA α - ω 1受體上，為其促動劑。而帕金森氏病(Parkinson's disease)是因為腦部退化，造成多巴胺（dopamine）分泌不足，而產生的一種中樞神經退化疾病，患者主要症狀包括休息震顫（rest tremor），動作緩慢（bradykinesia），僵硬（rigidity），與平衡方面(postural instability)的問題。然而有些醫學研究發現，Zolpidem可能可以改善帕金森氏病患者症狀。

Zolpidem結合位置主要分佈於基底核（basal ganglia）的外部構造：蒼白球內核（globus pallidus pars interna）和網狀黑質體（substantia nigra pars reticularis）。有研究發現，當Zolpidem與其受器結合時，可能可以減少蒼白球內核和網狀黑質體的過度抑制，而可以活化視丘（thalamus）和運動皮質層（motor cortex）。可能是此機轉，有一些零星報導發現此藥物對一些神經性運動障礙(movement

disorders)病患，如帕金森氏病或是非典型帕金森氏症候群(Atypical Parkinsonism)也可能有療效。

貳、Zolpidem於臨床治療之應用

1988年，Jankovic和Marsden根據病理機制指出，若能加強GABA的神經傳導，應能改善帕金森氏病。Zolpidem自1992年問世後，開始有臨床醫師進行研究，用來治療動作障礙疾病，如帕金森氏病，Lubag症，或進行性核上眼神經麻痺症（Progressive Supranuclear Palsy）（即一種非典型帕金森氏症候群），有些報告發現患者服藥後症狀有改善，然而此藥是安眠藥，也具成癮性，到後來常常需要增加劑量，故臨床的使用並不常見。以下將簡述幾個較重要研究結果，其中包括一個台灣的病例報告。

（一）Zolpidem首次報告用於帕金森氏患者

1977年，Daniele與同事首度在Lancet醫學期刊報告10位（平均年齡69.9歲，平均患病9.2年）晚期帕金森氏患者服用Zolpidem的一個開放標籤(Open-label)研究。病患先停止原先帕金森氏病藥物，改服用10mg Zolpidem，於一個小時後接受檢

查。結果顯示，其中六人症狀改善。相較於安眠效果，Zolpidem對於改善帕金森氏病症狀藥效發生較緩慢，效果也較短；且10位患者有4位產生嗜睡情形。

(二) Zolpidem可改善後期帕金森氏患者的動作不能(akinesia)、異動症(dyskinesia)、及肌張力不全(dystonia)

本研究是彰化基督教醫院陳醫師的病例報告。患者是一位五十三歲的男性，於三十歲時被診斷患帕金森氏病，初期症狀為左側有靜止性顫抖，動作遲緩，以及僵直等。患者於1985年時，進行右側的蒼白球切開術(pallidotomy)和視丘切開術(thalamotomy)；於2001年進行雙側的深層腦部刺激術(Deep Brain Stimulation, DBS)。2005年，患者再調整了藥物以及深層腦部刺激術的設定之後，情況並未改善。此外，患者也出現了異動症及輕微的肌張力不全。十個月後，患者發生嚴重肌張力不全，幾乎無法移動。嘗試投以10mg Zolpidem治療約十五分鐘之後，患者開始可以說話，而肌張力不全的問題也完全解決。他甚至起身下床，行走，張嘴，咀嚼和吞嚥，而原本的異動症也有所改善。雖然在動作功能的改善只持續了兩個小時，但是異動症和肌張力不全的改善效果維持了近半天。試用其他安眠藥物，如2mg Lorazepam，並無此效果。測量使用10mg Zolpidem前後之整合式帕金森病評估量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale; UPDRS)分數進步了27%。值得一提的是，這樣的劑量沒有明顯的嗜睡問題。再試著降低Zolpidem的劑量至5mg。儘管在動作表現上的改善不盡人意，但是這樣的劑量確實可以減緩患者肌張力不全和異動症的症狀。綜合以上患者對藥物之反應，決定採用每日使用三次，每次5mg，再加上睡前使用10mg Zolpidem的治療策略。六個月之後的追蹤測試發現，投以10mg Zolpidem仍可使患者在用藥十五分鐘之後，其已降低的整合式帕金森氏病量表分數再改善26%。

(三) Zolpidem可改善“Lubag”症的肌張力不全

Lubag症即“X-linked dystonia-parkinsonism syndrome”之性聯遺傳疾病，藥物治療反應不佳，Evidente醫師在菲律賓發現三個病例，且他們對Zolpidem治療反不錯。將其中一名病患治療過程情況敘述如下。患者是一名41歲Lubag症的男性病患，於37歲時發病，發病初期症狀為頭部偏向右側，手臂姿勢異常，下巴張開，舌頭外伸，非自主眼睛閉合，及四肢肌張力不全。其肌張力不全分數為66；而整合式帕金森病

評估量表之分數則為38。對患者投以10mg Zolpidem，服藥後約15分鐘內即看到改善，於一小時達最佳狀況。再次測量其肌張力不全分數降至0。而整合式帕金森病評估量表的分數降至22.4。初期對於改善肌張力不全的效果可維持八小時，但是在長期服用之後，縮短至兩小時。慢慢提高Zolpidem的劑量後(10mg Zolpidem/兩小時)，患者開始出現鎮靜的副作用。但一年後的追縱發現治療成效依舊。但在Lubag症中，Zolpidem僅對肌張力不全有顯著療效，但對於帕金森氏症的症狀改善有限。

(四) Zolpidem用於治療進行性核上眼神經麻痺症(Progressive Supranuclear Palsy)

此病是非典型帕金森氏症候群的一種，患者除了行動困難外，眼睛活動易受影響。Daniele與同事對十位可能患有此疾病的病人進行雙盲，安慰劑對照的交叉試驗。隨機分成四組，分別使用5mg或10mg Zolpidem，levodopa-carbidopa (250mg levodopa 和 25mg carbidopa) (帕金森氏病多巴胺藥物) 或安慰劑。病患於治療前後都會經過整合式帕金森病評估量表的動作評估。於用藥一小時之後發現，5mg Zolpidem在自主性的跳視眼球運動方面有大於20%的進步，包括動作不能和僵直，效果約可持續兩小時。

參、結論

綜觀以上幾個研究報告與案例，Zolpidem似乎可以改善帕金森氏病或是非典型帕金森氏症候群患者的臨床症狀，然而證據仍顯薄弱。因此，目前無法建議此類患者服用此藥物來治療他們的動作障礙疾患。我們需更等到更多這方面的研究出現後，再下結論。

註1. 開放標籤(Open-label): 臨床試驗若受試者與研究者皆知道受試服用的藥物成份，則為開放標籤。

肆、參考文獻

1. Daniele A, Albanese A, Gainotti G, Bainotti G. Zolpidem in Parkinson's disease. *Lancet*; 1997; 349:1222 - 1223
2. Chen YY, Sya HN, Wu SL. Zolpidem improves akinesia, dystonia and dyskinesia in advanced Parkinson's disease *J Clin Neurosci* 2008;15:955-956.
3. Evidente VG. Zolpidem improves dystonia in "Lubag" or X-linked dystonia-parkinsonism syndrome. *Neurology* 2002;58:662-663
4. Daniele A, Moro E, Bentivoglio AR. Zolpidem in progressive supranuclear palsy. *N Engl J Med*. 1999;341:543-544.