



9月21日國際失智症紀念日，紀念醫學開路人

中山醫學大學何應瑞教授推動新藥臨床試驗

【發佈日期】110年09月16日

【新聞發表及聯絡人】中山醫學大學 何應瑞教授

【連絡電話】04 2473-0022# 11858; 0932-941-201

失智症，讓患者失去智能，因此失去自己，也失去了與世界的連結。大腦，讓我們可以學習、記憶、辨識、擁有情緒、知覺、人格、信仰、動機等能力。但是若大腦神經發生退化，上面的所有的功能都將受損，於是出現失智症。失智症衝擊一個人活著的價值，是非常嚴重的疾病。

造成失智症最主要的三種神經退化性疾病，包含：阿茲海默氏症、巴金森氏症與路易氏體失智症。本文從醫學歷史的角度介紹這三種疾病的發現、命名與發展，並且介紹中山醫學大學心理系何應瑞教授研發用以治療神經退化的藥物目前正在進行臨床試驗。

阿茲海默氏症

1888年阿茲海默(Alois Alzheimer)醫師應徵到法蘭克福精神病院任職，雖然這裡的病患大多無法自理生活，但是他還是盡量讓患者維持正常作息，這樣可以使患者身心較為安頓。1901年一位大約50歲的多特(Auguste Deter)女士被送來醫院，她神情焦慮、惶恐，無法說出自己與先生的名字、不知道身在何處、也不知道為什麼會在這裡；阿茲海默醫師對她進行一些簡單的神經心理測驗，發現她無法記住剛剛發生過的事情，顯然她的學習、記憶、辨識與認知功能都嚴重退化了。這項疾病後來被稱為「阿茲海默氏症」。

在阿茲海默醫師到任不久之後，另一位卓越的神經科學家尼索(Franz Nissl)醫師也從慕尼黑搬來這家醫院任職。尼索醫師之所以離開慕尼黑，與德國一樁政治懸案有關。

話說，德國富裕的巴伐利亞皇帝路德維希二世(Ludwig O.F. Wilhelm)從1869年開始醉心建造美輪美奐的新天鵝堡，期間不僅不理朝政、鄙視群臣，還花光國庫積蓄，這讓心有不軌的臣子下定決心除之而後快。1886年他們策動御醫古登(Bernhard von Gudden)教授，起草一份醫師診斷，宣告路德維希皇帝已經喪失心智，無法治理國政，於是軍隊前去新天鵝堡逮捕皇帝要予以拘禁，不料隔天夜裡皇帝與古登醫師就陳屍在城堡下的湖裡了。

古登醫師原本任教於慕尼黑大學精神科，他在1875年設計研發切片機可以將神經組織切成非常薄的切片，方便染色觀察。才情洋溢的尼索醫師也熱心研究，是古登醫師的得意門生，他運用特殊染料將神經細胞染成藍紫色，容易進行研究，這種技術稱為尼氏染色法(Nissl stain)，直到現在還是神經組織學重要的染色技術。

上述政治事件牽連古登醫師死亡，導致樹倒猢猻散，尼索醫師只能流浪他鄉，來到法蘭克福。這也許是天意，讓傑出的阿茲海默與尼索醫師一起共事，共同探討神經退化性疾病。多特女士住院五年後過世，(此時阿茲海默醫師已經轉任到慕尼黑菲德烈大學精神科醫院，接任著名的神經科威尼可(Carl Wernicke)醫師的職缺)，阿茲海默醫師經過家屬同意取得多特女士的大腦，藉由古登醫師所設計的切片機，將腦部切片，經過尼索醫師的染色技術，於是獲得清晰的神經顯微照片，觀察到她

的神經細胞外部堆積老年斑塊，細胞內部則充滿神經纖維糾結，這兩項特徵是這 100 年來確診阿茲海默氏症重要的病理指標。

巴金森氏症

早在 1817 年英國的巴金森(James Parkinson)醫師清楚記載他所觀察到的病患症狀，於是以後的醫師可以根據他的描述正確診斷這個疾病。巴金森醫師非常細心觀察記錄患者的症狀，發現有些患者的動作出現異常，例如：肢體不自主地顫抖、肌肉衰弱無力、身軀向前傾、走路時腿抬不高、步伐無法邁開，於是出現小碎步、重心不穩非常容易跌倒。這些運動缺陷，導致生活上原本簡單的動作都會變得非常吃力，例如筷子拿不穩、很難伸手夾菜、以湯匙舀湯會抖到湯汁溢出來、無法扣鈕扣；由於腳沒力，所以坐下時，通常都是直接跌坐在椅子上(若椅子滑走，便會嚴重摔跤)、從椅子上站起來很困難、站起來之後很難立刻邁開步伐走路；到了晚期，喉嚨的肌肉也受到影響，患者說話與吞嚥都會很困難，也會出現失智症。

直到將近一甲子之後，法國著名的神經科夏可(Jean-Martin Charcot)醫師在 1872 年正式向學術界推薦，將這個疾病定名為「巴金森氏症」(Parkinson's disease)，以紀念巴金森醫師最早的貢獻，有了疾病名稱，讓醫學界更方便描述溝通這個疾病。就以疾病命名這件事而言，以夏可醫師在當時國際上的知名度與地位，他將此疾病的名字留給巴金森醫師，可見其心胸寬大及公正，這件事給神經科學界留下一頁美談。

又過了將近 50 多年，俄羅斯的神經科學家崔亞可夫(Konstantin Tretiakoff)博士在 1919 年發現巴金森氏症的病理原因，是由於腦部黑質體裡面的多巴胺神經死亡所致。他的研究成果給醫藥研究提供了一個方向，1960 年代發明了左多巴(L-dopa)，這個藥物是多巴胺的原物料，可以在腦內轉變成多巴胺，暫時緩解運動困難的症狀，但是這個藥物沒有辦法阻斷多巴胺神經繼續退化，也無法防止病患出現失智症。1987 年科學界引入「深部腦電擊」(deep brain stimulation; DBS)技術，1997 年美國食品藥物管理局核准將 DBS 應用於巴金森氏症患者。DBS 的原理是在腦內植入微電極，用外加的電流調節腦內(例如視丘下核)異常放電，以減輕運動困難的症狀。上述藥物或手術，可以暫時減輕症狀以改善生活上的不便，但是並非治癒巴金森氏症。

路易氏體失智症(Dementia with Lewy bodies; DLB)

路易氏體失智症(DLB)患者人數約佔各類型神經退化性失智症患者人數之 15-25%。臨床診斷標準，是依據病人除了出現失智症，還要出現下列 3 種的其中 2 種症狀：(1) 認知波動、(2) 視幻覺、(3) 運動障礙。DLB 在一般人口的盛行率(prevalence)約為 0-5 %。DLB 通常在 50 歲之後開始發病，65 歲以上老人罹患 DLB 的比例超過 0.4%，罹病後平均存活時間約為 5~7 年。症狀的發展和變化的速度因人而異，取決於患者整體的健康狀況、年齡和症狀的嚴重程度。

DLB是紀念德國神經科路易(Fritz Heinrich Lewy)醫師，他出生於德國柏林，在柏林與瑞士蘇黎世習醫，於1910年獲得醫師學位，隨後到慕尼黑大學皇家精神病院跟隨阿茲海默醫師學習。在一次世界大戰期間路易醫師擔任軍醫，曾遠赴法、俄及土耳其參軍，而後在1919年返回柏林夏綠蒂醫院擔任神經科醫師，4年後晉升為副教授，並熱心成立神經科研究室，他的研究室雖然在1933年開張，但是當時德國納粹政權縮猶太人擔任公職的權利，導致他丟了工作。於是他前往英國再轉往美國賓州大學醫院，在1947年升任為神經解剖學與神經病理學教授。

路易醫師在1912年發表論文報告在巴金森氏症患者的腦內有許多異常不溶性蛋白質，1919年俄國科學家崔亞可夫(Konstantin Tretiakoff)也在巴金森氏病患者腦部黑質體內發現相同的蛋白質，並命名為路易氏體(Lewy body)，並推論路易氏體與神經退化及患者的運動功能缺陷有關；直到1997年確認路易氏體是由 α -突觸核蛋白(α -synuclein)所堆積而成，這些異常的蛋白質具有擴散感染的現象(prion-like mechanism)，會導致神經系統持續退化，直到患者死亡，這些發現奠定了巴金森氏症與

DLB重要的病理基礎。

神經退化性疾病新藥研究

目前臨床上並沒有專一的藥物可用以阻斷神經退化性疾病，最近中山醫學大學心理系何應瑞教授證實，運用頭孢曲松可以清除神經毒素麩胺酸(glutamate)及 α -突觸核蛋白(α -synuclein)的堆積，減少腦細胞死亡及神經發炎，還可以促進神經新生，長出新的細胞，因此不僅清除腦部毒素、減緩神經退化，更可以修復受損的腦組織以治療神經退化性疾病。這項治療巴金森氏症的醫藥發明獲得許多國家專利，並且通過美國 FDA 核准執行臨床試驗，目前在台大醫院、中國醫大、中山醫學大學附設醫院及高雄長庚醫院的神經內科都有在進行臨床試驗收案，可以嘉惠病患，給患者帶來更好的治療契機。



1910 年阿茲海默醫師(方框者)在慕尼黑皇家精神病院主持神經研究團隊，路易醫師(圓框者)與許多世界知名專家都曾在此研究。

【敬邀記者先進協助刊登，謝謝！】

資料提供及聯絡人：中山醫學大學心理學系 何應瑞教授

電話：04- 24730022#11858; 0932-941-201

E-mail: joshuayjho@gmail.com; yjho@csmu.edu.tw

媒體聯絡人：中山醫學大學國際事務處 張巧蓉

電話:04-24730022#11331;