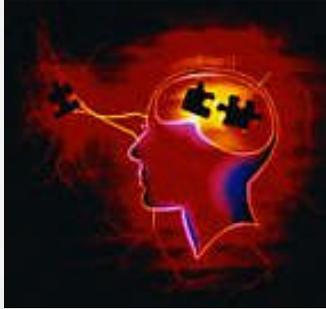




# 巴金森病探索

治癒巴金森氏症

## 治癒巴金森病



什麼時候能發現治癒巴金森病的方法？

常常有人問：「什麼時候能發現治癒巴金森病的方法？」有的醫生說五年，有的說要十年，也有人含糊地說在有生之年。也有人會問：「需要多少經費？」有的醫生說每年一億美元，連續五年、十年，或更久。美國大約有一百萬位巴金森病患者，如果十分之一的患者連續五年或十年每年捐出一千美元，也就是巴金森病每年醫藥費的一半，那我們不就有足夠的經費來找出治癒巴金森病的方法嗎？我們需要這筆經費用來找出下列問題的答案。





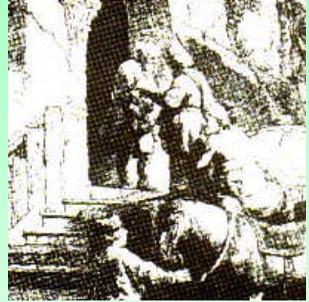
# 巴金森病探索

治癒巴金森氏症



## 成因

巴金森病是在 1817 年，工業革命剛開始時，被發現的慢性而逐漸惡化的運動障礙疾病。巴金森病的症狀非常明顯，早在中古世紀就有症狀的描述，它是不是在工業革命後因為患者增加才被注意到？這是工業革命發展的自然結果？或是因為工業汙染而產生的腦病？還是因為工業革命後人類平均壽命增加而顯示出來的老化疾病呢？



## 路易體和巴金森病基因

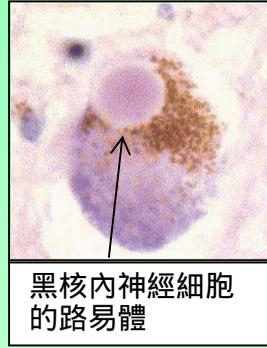
在 1913 年，一位叫路易的病理學家在巴金森病患者的腦神經細胞內發現一種圓形的個體，他正確地認為這是神經細胞死亡的印記。八十三年後，醫學界發現路易體含有稱為 **alpha-synuclein** 的蛋白質，一種存在於四號染色體內的基因；隨後又在路易體內找到屬於其他染色體的兩種蛋白質基因，**Parkin** 和 **Ubiquitin**(請參見本刊第六期巴金森病的致病基因一文)。這些基因指導細胞製造蛋白質來執行人體必要的



# 巴金森病探索

治癒巴金森氏症

活動。然而，基因如何把指令送到蛋白質？而蛋白質如何合成？蛋白質如何被輸送到最需要的地方？蛋白質在完成任務後，如何被移除？這些問題的答案都可以幫助我們有機會治好巴金森病或是阻止巴金森氏病的惡化。



黑核內神經細胞的路易體

MPTP 藥物、錳金屬、腦外傷和引起嗜眠性腦炎的濾過性病毒都能造成腦細胞死亡，因而產生與巴金森病類似的症狀。但是經由上述原因死亡的腦細胞並未含有路易體，可能是因為這種腦細胞死亡的方式不同於巴金森病腦細胞的死亡方式所致。譬如說，有人死於槍傷、感染，或是中毒，雖然同樣是死了，但是原因不一樣，預防的方法自然也是不同。路易體可能是提供破解巴金森病秘密的重要因素。根據人類腦部解剖的研究，相對於每一位巴金森病患者，可能還有其他十個人腦內有路易體卻未患有巴金森病。這些人是不是也有可能得到巴金森病？目前巴金森病在 60 歲以上人口的影響程度是百分之一，如果我們活得夠久，是否巴金森病會影響到同年齡人口的百分之十





# 巴金森病探索

治癒巴金森氏症

呢？



## 黑核

1919年，也就是巴金森病被發現 102 年，路易體被發現的 6 年後，一位叫 Tretiakoff 的病理學家發現腦內黑核部位的黑色神經細胞消失了，這是巴金森病發生的出發點。路易雖然發現了消失的細胞，但是他不知道這些神經細胞是集結在腦內某一特定的部位。黑核內大約有四十萬個神經細胞，這些神經細胞在人出生後就開始變色，一直到十八歲才完全變成黑色，這種黑色細胞是細胞新陳代謝的產品。黑色素並不會殺死細胞，相反的，細胞退色才代表細胞的死亡。巴金森病的症狀隨著大量黑核細胞死亡後發生；大約在黑核內百分之六十，也就是二十四萬個細胞死亡後，巴金森病的症狀就會出現。一般人的黑核內每年約損失兩千個神經細胞，也就是說，如果我們活到一百廿歲，大概都會得到巴金森病。有時候，不知什麼原因，細胞死亡的速度較快，一年消失四千、六千或八千個。如果能在細胞損失百分之六十以前找到細胞加速死亡的原因，將可以幫助我們找到治癒巴金森病的方法。細胞的加速死亡可能是因為遺傳基因的缺陷，或是體



# 巴金森病探索

治癒巴金森氏症

內的自由基，或是因為接觸外來毒素而破壞到細胞的防禦系統而造成。必須能找出原因，才有辦法開發適當的藥物。



## 類似巴金森病的疾病

許多類似巴金森病的疾病在初期可能被診斷為巴金森病，在三、五年後，因為其他症狀出現才知道是別的病症。大部分類似巴金森病的疾病中，細胞的死亡和路易體都沒有關係。如進行性核上神經麻痺(Progressive Supranuclear Palsy PSP)<sup>1</sup>，一百位被診斷為巴金森病的患者中大約有二到五位是 PSP 患者。在 PSP 患者死後腦部的解剖，發現有斑塊(plaque)和纏結(tangle)的組織出現；斑塊是神經細胞外面含有澱粉樣蛋白質組織，纏結是細胞內含有捲纏在一起的蛋白質組織，這些變化類似阿茲海默症的變化。但是，PSP 和巴金森病影響腦內同一部位，而阿茲海默症的病狀則是另一區域。

一百位被診斷為巴金森病患者中也是有二到五位是多發性神經系統萎縮症(Multi-System Atrophy, MSA)<sup>2</sup>患者。MSA 同時影響腦內三個不同的區域，所





# 巴金森病探索

治癒巴金森氏症

以稱做多發性；它包括 Shy-Drager 症候群(Shy-Drager Syndrome)<sup>3</sup>，紋狀黑質系統退化 (Striatonigral Degeneration, SND)<sup>4</sup> 小腦萎縮症(Olivopontocerebellar Atrophy, OPCA)<sup>5</sup>。在 MSA 患者死後腦部的解剖發現，他們腦部受到影響的部位和巴金森病患者不同，而且沒有路易體存在；此外，MSA 患者在神經細胞以外的輔助細胞也發生變化。

另外，影響到關島百分之十土著的巴金森病合併肌肉萎縮側索硬化症(Guam PD-Dementia-ALS)<sup>6</sup>，剛開始是以巴金森病或肌肉萎縮側索硬化症的症狀出現。解剖患者的腦部，發現他們有類似 PSP 症和阿茲海默症患者特有的斑塊和纏結組織。

而在 1918 到 1926 年間，嗜睡性腦炎突然肆虐全球，一千五百萬患者中有五百萬人喪生，另外六百萬人隨後發展成腦炎後巴金森症候群(Post-Encephalitis Parkinsonism, PEP)。此病在找到原因之前就自動消失了。某些濾過性病毒像疱疹、日本 B 型及馬型病毒有可能會引發 PEP。PEP 患者的腦部解剖發現神經細胞的消失和纏結組織有關。



# 巴金森病探索

治癒巴金森氏症



## 巴金森病和阿茲海默症

巴金森病惡化時，腦內其他部位的神經細胞也會死亡。而在巴金森病後期，類似阿茲海默症的變化，如斑塊和纏結的組織也會隨著路易體出現，這時的症狀稱為路易體失智症或擴散性路易體症。相對於病因始自黑核的巴金森病患者，也有類似數目的失智症患者病源起於腦內思考的部位；這兩種病症的發展程序大約類似，只是影響的地方不同。巴金森病患者先是手和腳受到影響，再延伸到頭腦；而失智症患者則是先由頭腦再到手腳。

大約有百分之三十的巴金森病患者最後會有失智的現象，有少數的患者還會發展成阿茲海默症；而也有百分之三十的阿茲海默症患者會發展出類似巴金森病的變化。大約有百分之十五的巴金森病患者家族中有失智症的病例，此類失智症到底是因為路易體或阿茲海默症或兩者兼有，目前正在研究中。而百分之十五的阿茲海默症患者家族中也有巴金森病的病例。





# 巴金森病探索

治癒巴金森氏症



## 治癒巴金森病前需要解答的問題

1. 為什麼巴金森病患者腦內只有黑核部位的黑色神經細胞會加速死亡？
2. 巴金森病對腦內其他部位的神經細胞有何影響？
3. 路易體是因為神經細胞死亡而產生？或是為了要挽救神經細胞而形成？我們應該要阻止路易體的產生還是應該要促使路易體成長？
4. 百分之一的巴金森病患者是由於基因而致病，現在已經發現三種基因有相關性，這些基因有什麼特殊之處？是不是還有其他的基因？
5. 為什麼 **alpha-synuclein** ， **巴金 (parkin)** ， 和 **ubiquitin** 三種基因蛋白都聚集在路易體？
6. 是基因或是毒素促使腦細胞死亡？到底細胞死亡是人體排除腦內多餘或廢棄細胞的正常現象，還是屬於不正常的現象？
7. **MPTP**、**錳**、**頭部外傷**、或**濾過性病毒**都可能產生類似巴金森病的病徵，它們與真正的巴金森病關係為何？
8. 類似巴金森病和真正的巴金森病關係如何？



# 巴金森病探索

治癒巴金森氏症

9. 巴金森病患者得到失智症和失智症患者得到巴金森病是不是屬於相同的病症？
10. 成長因子(growth factor)能夠修補神經細胞，那麼成長因子能否治好巴金森病？
11. 人體幹細胞能取代神經細胞，幹細胞可能治好巴金森病，但是它可能防止或治癒失智症嗎？
12. 巴金森病患者細胞內的粒腺體出了問題，是否這問題造成了巴金森病？

一位因巴金森病而無法行走，而且需要兩位護士全天照顧的百萬富翁，感慨地說：「如果知道今天會變成這樣，我會用盡一切所有去防止它的發生。對我現在而言，錢有什麼用？」

台大醫院神經部吳瑞美醫師註：

在台灣，許多人熱心捐獻給寺廟、教會或慈善機關，祈求得到神的祝福。卻很少人真正明瞭研究是能夠永遠造福病人的最佳途徑。經由研究，醫師能更瞭解疾病而改進治療的方法。愛心是很重要的，但是沒有智慧或知識，醫師將不知道如何去治療病人，而一般人也不知道如何去對抗疾病。





# 巴金森病探索

治癒巴金森氏症

註釋：

1. 進行性核上神經麻痺(Progressive Supranuclear Palsy PSP)：主要症狀是眼球轉動困難，尤其是上下移動，致使患者對某些東西視而不見，其他症狀還有類似巴金森病的僵硬、行動緩慢、步伐與姿勢不平衡。巴金森病藥物對 PSP 患者效果很短。
2. 多發性神經系統萎縮症(Multi-System Atrophy, MSA) 症狀為下列三種疾病的總合。通常巴金森病藥物對這類症狀缺乏顯著效果。
3. Shy-Dager 症候群(Shy-Dager Syndrome) 患者自主神經系統失調，除了僵硬、行動緩慢、步履困難等巴金森病的症狀外，還有頻尿、性功能和起立性低血壓的問題。
4. 紋狀黑質系統退化 (Striatonigral Degeneration, SND) 症狀類似巴金森病的僵硬、行動緩慢、步履困難和顫抖，不過巴金森病藥物對這些症狀沒有顯著效果。
5. 小腦萎縮症(Olivopontocerebellar Atrophy, OPCA) 由於此病症還影響到小腦，因此除了巴金森病的症狀外，患者還有言語模糊和行動笨拙等問題。



# 巴金森病探索

治癒巴金森氏症

## 6. 關島型巴金森病併肌肉萎縮側索硬化症(Guam PD-Dementia-ALS)

發生在關島 Chamorros 土著特有的巴金森-癡呆-運動神經元(漸凍人)綜合症。此症可能是土著食用一種蘇鐵科植物果實引起，不過在第二次世界大戰美國接管後，隨著飲食習慣逐漸西化，此病已逐漸消失。🕒

本文譯自：

“Curing Parkinson Disease”, Abraham Lieberman, National Parkinson Foundation, 2001, USA

註釋參考資料：

1. 「認識腦、保護腦、開發腦」，朱迺欣教授著，健行文化出版，台灣，1997
2. “Parkinson’s Disease, A Complete Guide For Patients & Families” Weiner, W. J., et al, The Johns Hopkins University Press, USA , 2001

