

阿茲海默症

葉慧儀

阿茲海默氏症 (Alzheimer's Disease) 是一種退化性疾病，也是引起老年痴呆最常見之原因。此病發生率和年齡成正比，在家族遺傳研究報告中顯示 Alzheimer's Disease 為 Autosomal Dominant 的遺傳模式。

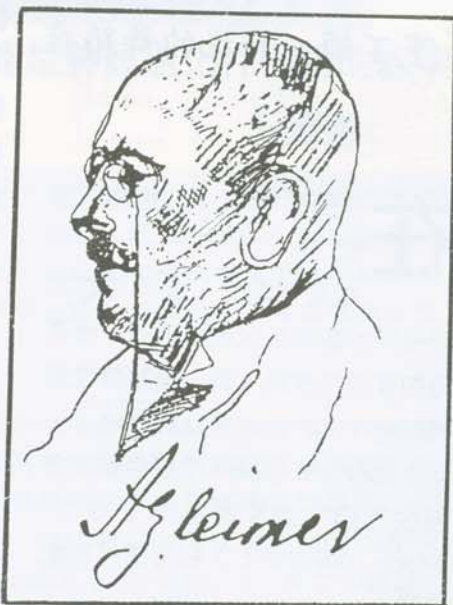
顯微構造的特徵

患有 Alzheimer's Disease 者，其神經細胞內可發現環狀或纏繞狀纖維物，稱為 Alzheimer's Neurofibrillary Tangles。神經病理學家認為此纖維的累積是引起神經細胞死亡的主因。電子顯微鏡下顯示，這些雙螺旋纖維有別於正常神經纖維它們是異常磷酸化作用下產生的蛋白質。最近更發現 Alzheimer's Neurofibrillary Tangles 含有一種稱為 ubiquitin 的蛋白質，此物會把細胞內的蛋白質標上記號，引起蛋白質分解作用，使細胞死亡。

Alzheimer's disease 患者的大腦皮質內 Axon 和 dendrite 有變粗，成束狀排列和澱粉樣纖維堆積等現象。這種 Amyloids 堆積稱為 senile plaque 或 Neuritic plaque。在腦膜內動脈也同時發現 amyloid 沈積物。有人認為這和 Neuritic plaque 的形成有著密切關係。

Alzheimer's Disease 的發生受第 21 對染色體控制。而家族 Alzheimer's Disease 的基因異常

同樣發生在第 21 對染色體下，雖然如此，兩者的突變點不一樣。目前還無法確定此 Amyloid 是來自神經細胞或腦血管，但大部份學者認為前者可能性較大。



首先發表阿茲海默氏症的德國神經病理學家 Alois Alzheimer (1847-1915) 之側面肖像

生化上的變化

生化研究顯示 Alzheimer's Disease 使大腦皮質內 Acetylcholine 合成所需的酵素 (choline Acetyltransferase) 大量減少。新皮質內的 cholinergic innervation neuron 主要位於前腦基部，corpus striatum 下方，稱為 the Nucleus Basalis of Neurofibrillary Tangles 堆積處，也是神經細胞損失最多的地方。因此懷疑 A-

lzheimer's Disease 和 Acetylcholine 缺乏有密切關係。此外 locus ceruleus 和 raphe nucleus 也遭到漸進性破壞，引起 serotonin 和 norepinephrine 減少。

治療的原則及最新趨勢

Alzheimer's Disease 為神經細胞逐漸損失所引起之退化性老年痴呆症。中樞神經細胞沒有再生能力，換句話說 Alzheimer's Disease 所引起之痴呆如果到達嚴重時期，大部份細胞都受到破壞後其臨床症狀是沒有辦法改善了。但對於早期發現之輕度或中度病患而言，部份學者認為可以用藥物來控制，延後病情的變化，改善症狀，減少幻覺、憂鬱、疲累等併發症。

Alzheimer's Disease 患者常伴有幻覺等併發症，這或許和中樞神經系統的 cholinergic 神經傳導素缺乏有關。一九九三年四月，Biological Psychiatry 雜誌發表過，以 physostigmine (一種 acetylcholinesterase 抑制劑) 來治療 Alzheimer's Disease 引起之幻覺併發症，能有效減輕臨床症狀。此外，也有論文提出有關 physostigmine 的安全性和療效。此藥 (physostigmine) 不會引起嚴重的系統性或心血管疾病等副作用，但能明顯增進患者的記憶和改善病患的溝通能力。以上試驗還在初步研究中，需進一步的探討。

部份學者嘗試以合併用藥方式，提高 cholinesterase 抑制劑的效果。

醫學新知

他們讓剛使用過 physostigmine 或 Tacrine 的病患，以口服方式服用 1-deprenyl (selegiline)。結果和未服用 selegiline 的對照組相比，服用過 Selegiline 的病患，其臨床症狀有更明顯改善。因此初步認為 1-deprenyl (Selegiline)。能加強 cholinesterase 抑制劑的作用。

另一方面，以 physostigmine 加 Yohimbine 合併使用，理論上可以提高 cholinergic 和 noradrenergic 神經傳導素。但試驗證實這兩種藥物的合併使用，對於 Alzheimer's Disease 的治療幫助不大。相反的，它們引起心血管方面的副作用，增加血壓，所以用時要特別小心。

除了 physostigmine，去年發表的論文中，和治療 Alzheimer's Disease 有關之臨床試驗結果還包括了：

1. 腎上腺皮質素 4-9 (ACTH 4-9)、此藥不能改善憂鬱和痴呆症狀，但可以增加體力，減少無力和疲累感。

2. Indomethacin，為 NSAIDS 成員之一，對於輕度的 Alzheimer's Disease 病患的初期症狀，有明顯改善。另一方面其副作用和劑量使用等問題還需考量。

3. piracetam 為一種 neurotrophic drug。在臨床前試驗 (preclinic trial) 中，發現它能明顯提升認知功能，但用在病患身上時達不到預期效果。或許需長期高劑量使用，才能減緩病情的變化，提高病患記憶能力。

一九九三年四月，美國醫學雜誌 Journal of the American Geri-

atrics Society 發表了一篇有關 Alzheimer's Disease 其相關疾病之用藥模式報告。從其臨床試驗觀察中得知，Alzheimer's Disease 病患所用的劑量較多發性腦血管梗塞引起之痴呆所用的劑量為低。此外，

Alzheimer's Disease 的女性患者，在控制心血管上的使用劑量，高出男性患者。對以上二種疾病而言，其劑量的使用層隨著年齡增加而增加。而且一般來說，女性使用劑量也比男性來得高。

亨丁頓氏症

許世杰

「亨丁頓」發現的舞蹈症

在 1892 年，一位紐約的醫師 George Huntington，根據他祖父、父親和他本身長期地觀察其居家附近的一種奇特的家族性疾病，為一種體顯性遺傳疾病 (autosomal dominant)，且大都在中年發病，主要症狀有全身性不自主的手舞足蹈 (choreiform movement) 和持續性智能衰退 (progressive dementia)，而發表在其論文 "On Chorea" 上，以後就稱此病為 Huntington's disease。

亨丁頓氏症的病理變化

患有上病的人，在肉眼觀察下整個腦都有萎縮 (atrophy) 現象，而最顯著的是在尾核 (caudate nucleus)，其次為殼核 (putamen)。而微觀下只見有厲害的神經元 (neuron) 消失和較多的神經膠增生 (gliosis)，其他並沒有

特殊發現。

到目前為止，亨丁頓氏症並沒有好的治療方式，患者通常在發病後十幾年後就死亡。但近年來由於神經化學和基因工程的進步，使亨丁頓氏症的治療出現無限希望。

致病機轉的探討

除了發現 GABA 等神經傳導物質 (neurotransmitter) 量的改變外，最近研究尚注意在喹啉酸 (quinolinic acid) 和 excitotoxin 兩物質上。注射 quinolinic acid 能產生和亨丁頓氏症相同的神經化學變化；而 excitotoxin 會延長離子管道 (ion channel) 的打開而造成細胞死亡，如果證實亨丁頓氏症也是以這種機制使神經元死亡，我們就可選擇阻斷其接受器 (receptor) 而來預防或延遲細胞受傷。

基因工程帶來重大突破

從 1986 年魏斯勒 (Milton Wexler) 設立了「遺傳疾病基金會」