

老年失智症的展望

◎林口長庚神經內科系助理教授 馮漢中

二十一世紀被譽為神經科學的年代，這是因為日新月異的生物科技，提供學者們對過去難以探討的神經科學-特別是神經醫學的研究平台。因此，不論是臨床的醫師或是從事基礎研究的科學家都認為在可預見的未來，我們將可以克服很多過去無法治癒的神經內科疾病。

在過去二、三十年，全球人口老化，失智症人口與日俱增。國內外逐漸重視神經退化疾病的早期診斷、預防及治療。老年失智症從被人忽視至現今歐美多國投入大量資金進行研究便可瞭解其重要性。以下我們將會對老年失智症近年來在臨床研究的進展作一回顧，並展望這些發現在臨床上的應用。

老年失智症的致病機轉

老年失智症在1906至1907年間由德國醫師阿茲海默（Dr. Alois Alzheimer）發現，隨後的研究指出是由於病患的腦內出現了過量的沈澱物所導致的，這些致病物質包括類澱粉斑和神經纖維糾結。然而，這些在正常老化過程中會出現的物質為何會在病患腦內產生變化，並導致神經細胞死亡和造成各種失智症的症狀，仍有很多未解之處。

不過，藉著分子生物的研究技術越來越成熟，我們手中已握有打開這謎團的鑰匙。首先，我們發現了幾個引致家族型失智症的基因（筆者按；基因乃人類遺傳的單位，存在染色體中）：類澱粉前驅蛋白（Amyloid precursor protein）、第一及第二型早老素（presenilin 1及2）和輔基蛋白（Apolipoprotein E）基因。這些基因由於產生了異常的改變，致使病患腦部加速退化和萎縮。如今，科學家們發現這些本來以為只造成家族型失智症的基因，對於更為普遍的晚發型老年失智症亦有其顯著的影響。本目前亦積極研究台灣人的基因、體質與環境因素之間的關係是如何交互作用而致病。相信當我們明白了這層關係，我們便能夠研發更有效的預防及治療的方法。

失智症的早期診斷及治療評估

從阿茲海默醫師在一百多年前發現失智症始，診斷失智症都是以臨床觀察為診斷標準。在1984年，美國國家衛生研究院屬下的NINDS-ARADS（即現今的美國失智症協會（Alzheimer's Association））針對老年失智症提出一系統

性的診斷標準，當中提到老年失智症的診斷必須要依賴病患腦細胞組織切片方能確立，但因為取得腦部組織不易，神經內科醫師會按照病患的臨床表徵，輔以神經心智評估來診斷可能（Probable）的病例。

為了能在早期便準確診斷及掌握病程發展，核子醫學在過去十年不斷發展中樞神經系統特定神經受體（receptor）及轉運體（transporter）造影用放射藥劑，且已經有顯著成效。而失智症（dementia）的研究是集中在與阿茲海默氏症病理息息相關的類澱粉斑和神經纖維糾結的造影。氟-18-FDDNP、碳-11-PIB、碳-11-SB-13 的陸續出現為分子影像診斷阿茲海默氏症帶來曙光。本院的核子醫學中心和失智症中心目前積極投入這方面的研究，希望能早日讓這些診斷早期失智症的技术更成熟，並為病患服務。

老年失智症的治療展望

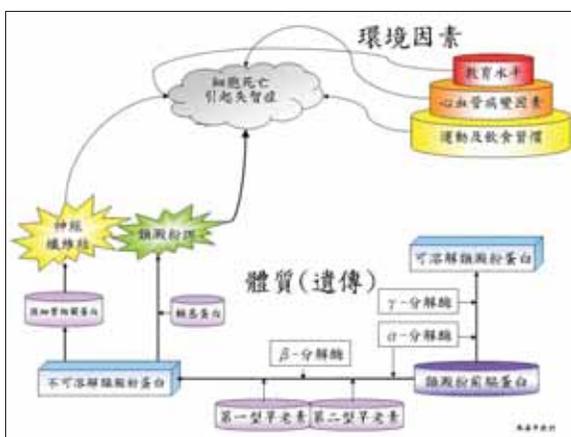
目前，對於老年失智症的主流治療是阻止乙醯膽鹼酯酶分解乙醯膽鹼，因為這個物質是幫助我們維持認知功能（如記憶力、語言能力）的正常運作。在藥物使用上，乙醯膽鹼酯酶抑制劑便是最常用的。但是這些療法較偏重症狀的

改善，對造成疾病的成因卻沒能發揮效用。

近年來，有幾種不同方式被認為是未來可以根本治療失智症的發生，分別是疫苗法、使用 β -及 γ -分解酶的抑制劑、降膽固醇藥劑、銅鋅離子整合劑（chelator）以及抗發炎藥物。

以下就這幾種療法簡單介紹 1. 疫苗法是利用 β -類澱粉（ $A\beta$ ）的抗體，去清除在腦內沈積的 β -類澱粉，進而清除類澱粉斑。2. 使用 β -及 γ -分解酶的抑制劑，則是利用 β -及 γ -分解酶的抑制劑去抑制類澱粉前驅蛋白被這兩種酵素切割，而形成 β -類澱粉。然而，此一療法在使用上會對正常功能的酵素造成不良效果而產生嚴重問題，所以要用來治療病人，還需要克服一些困難。3. 使用降膽固醇藥劑，在動物實驗中，科學家發現降膽固醇藥劑有降低 β -類澱粉量的作用，其效果可能是因為增加 α -分解酶的切割而降低 β 分解酶的切割，使 β -類澱粉減少。4. 使用銅鋅離子螯合劑，銅離子與鋅離子會與 β -類澱粉產生作用而形成類澱粉斑，使用它們的螯合劑，可以減少這些離子與 β -類澱粉作用，進而使斑塊容易被清除。5. 使用抗發炎藥治療，雖然目前我們並不完全清楚抗發炎藥是如何改善失智症，但因為這些藥物相對安全性高，而且可能與 β -類澱粉代謝有關，因而被認為有根治失智症的可能而被進一步研究。

雖然，以上的藥物仍在臨床研究階段，但已經不乏有潛力會在短期內被推出用於治療病患的療法。這些科技的進步除了有賴基礎科學研究人員及臨床醫師的用心鑽研以外，更重要的是病患及其它自願者參與這些研究，我們才能正確地找出最好的治療方法，造福病患及我們的子女。☺



▲導致失智症的基因及環境因素之研究剖析

