

影響罹病風險的環境及外在因素 巴金森病為何發生？



繪圖 / Jason

諮詢醫師 / 吳瑞美 臺大醫院神經部 資料提供 / 陳孟伶 臺灣大學生命科學系博士生 撰文 / 沈沛辰、趙瑜玲

巴金森病的患者幾乎都有這樣的疑問：「我為什麼會得巴金森？」這個問題即使在醫學發達的今日，也還沒有確切的答案。巴金森的成因有來自患者本身無法改變的先天因素；也有一些是後天或外在因素的影響。了解這些外在成因，提早加以避免或運用，可相對減低罹患巴金森病的機會。

巴金森病與人類共存的年代雖已十分久遠，但卻一直遲至西元1817年，英國的詹姆士·巴金森醫師詳細記錄患者的共同症狀，並發表論文將其定義為「震顫性麻痺」後，醫學界才逐漸正視這些症狀為一種疾病，並以發現者為名，定義為「巴金森病（Parkinson's disease）」。

正由於醫學界開始大規模研究巴金森病的時間不長，因此對於巴金森病的成因也知之有限。到目前為止，只知道患者腦中掌管錐體外徑運動功能的黑質（substantia nigra）紋狀體路徑退化，導致製造神經傳導物質多巴胺的神經元逐漸凋亡，神經傳導因而缺損，造成人體各種樣態的功能障礙，以致影響日

常生活。

神經元凋亡之謎

至於，究竟是什麼原因導致神經細胞的凋亡？不同於傳染病、生活習慣病的有跡可循，大多數巴金森患者的病因並不明確。

包括巴金森醫師在內，較早期被觀察到的病患多集中在中高齡者，多半在五十歲左右開始出現症狀。但隨著越來越多年輕型患者被確診為巴金森病，巴金森的病因顯然也不是人體自然老化的單一因素可以解釋。另有一部分研究著眼於巴金森患者的家族病史，懷疑巴金森病是遺傳性疾病。

近年來，隨著流行病學研究方法的進步，加上電腦運算能力的幫助，巴金森病成因的

表一

| 各種因子與巴金森病關聯性的驗證 | 具充分的因果關係證據 | 因果關係未經證實 | 因果關係已獲部分證實 |
|-----------------|------------|-----------------|---|
| | 年齡 | 性別 吸菸 咖啡因 | 殺蟲劑 職業 血液中尿酸鹽濃度 非類固醇類消炎藥 頭部外傷 運動 井水 |



「年齡」是巴金森最明顯的風險因素；
隨著年齡漸長，多巴胺神經元也逐漸凋亡。

研究得以擴大並加速。醫學界因而發現，巴金森的成因頗為複雜多樣，除了年齡、性別、基因，還有環境中危險因子的長期暴露，以及體內危險因子的累積等後天因素，都有可能單獨或共同導致疾病的形成；此外，更有些因子可以降低罹病風險。綜合眾多研究的現階段成果，與巴金森病有關聯性的因子，可依其證據強度概分如P5表一。

無法改變的先天气素

在眾多巴金森致病因子中，年齡與性別是患者本身無法改變的。醫界已研究證實：年齡越高，罹患巴金森的機會越大；至於性別是否影響患病機率，目前尚未具體驗證。

一、年齡

許多臨床病例研究指出，罹患巴金森病最大的風險因素是年齡的增長。歐美的研究顯示，巴金森病發病年齡平均為41歲；隨著年齡增加，得到巴金森病的機率就越高，到70~80歲為最高峰。70歲男性的巴金森病發生率約為萬分之15，70~90歲女性的發生率則為萬分之8。

二、基因

根據不同的研究報告指出，約有5~10%的巴病患者，具有明確家族史，即所謂的「家族性巴金森病」。1997年alpha-synuclein基因的發現，則證實了基因突變是巴金森病的病因之一；基因檢測技術提升後，又陸續發現許多相關的致病基因，包括引起顯性或隱性遺傳的基因。此外，科學家亦在這些基因上找到部分遺傳危險因子——單一核苷酸多型性，例如常見於亞洲人種的顯性遺傳LRRK2基因上G2385R變異點，可能增加患病的機率，但不一定會發病。這些研究紛紛指向：基因遺傳因子有可能增加巴金森病的罹患率。

三、性別

巴金森病的罹患率「男女有別」，顯然「性別」也是巴金森病的風險因素，只是目前還未見有實證。根據台灣健保資料庫顯示，每年巴金森病的發生率為十萬分之41.8，其中男性罹病率高於女性。部分學者認為原因在於：雌激素可能是一種神經保護劑，而鞣固酮則是一種神經傷害劑。亦有研究報告

指出：曾動過子宮或卵巢切除術的女性相較於未動手術之女性更容易罹患巴金森病。然而，當女性體內雌激素隨年齡遞減，是否拉近了高齡者的男女罹病率落差？位於X染色體上的隱性遺傳基因，是否也提高男性的罹病率？諸多疑問，都有待進一步證實。

可以改變的環境及後天因子

1980年代初期，美國聖他克拉谷醫療中心發現，某些使用禁藥的青少年出現類巴金森症候群，並懷疑禁藥中的MPTP成分是導致發病的元兇。這份臨床案例也指出，環境中可能存有類似的神經毒素，能導致巴金森病的形成。

隨著這項發現的啟發，外在環境或生活習慣中可能導致（或避免）罹患巴金森病的因子，陸續被發現；其中，少數有損健康的因子，卻反而能減少罹患巴病的風險，相當值得深究。

以下依據這些因子對巴金森罹病率的正相關與負相關，分別說明：

負相關

可能降低巴金森罹患風險的因子

1. 吸菸（尼古丁）

「吸菸有害健康」舉世公認，但在巴金森的領域，有可能是相反的。

許多國內外研究顯示，吸菸者罹患巴金森病的機率比不吸菸者低。根據西班牙的研究數據，吸菸者罹患巴金森病的相對危險性大約只有非抽菸者的60%；也有許多研究指

出，持續一年每天抽一包菸的多數吸菸者罹患巴金森病的機會相對較低。

研究人員推測，可能是菸品中的尼古丁提高了多巴胺神經元的存活率並降低體內的代謝毒物。但這些研究的規模都不大，尼古丁在巴金森致病機轉中扮演的角色，仍有待更多更大規模的研究支持。

另外也有醫界人士認為，巴金森病患者以中老年人居多，長期吸菸者可能在罹患巴金森病之前，就因肺癌或其它病變死亡，而出現「吸菸者罹患巴金森病比例較低」的現象，「尼古丁降低巴金森罹患率」的推論極可能是假象。

2. 咖啡（咖啡因）

許多國內外研究數據皆顯示，有喝咖啡習慣的人罹患巴金森病的機率較低；每日飲食中的咖啡因攝取量和巴金森病之發生率成負相關，也就是咖啡因攝取較多者，巴金森病罹患率相對較低。

對於咖啡因的保護機制，研究人員推測，咖啡因可能是腺甘酸受體IIA亞型的抑制劑。以小鼠的動物模式來研究分析，會發現當腺

60%



吸菸者罹患巴金森病的機率約為非抽菸者的60%；是否尼古丁真能提高多巴胺神經元的存活率？抑或因吸菸者平均壽命較短而形成統計假象，仍有待研究釐清。

甘酸受體IIA亞型被抑制時，小鼠的巴金森症狀可因此得到改善，同時也可保護多巴胺神經細胞對抗神經毒物。

很特別的是，這樣的保護機制男女有別，有喝咖啡習慣的男性罹患巴金森病的風險比女性低，顯然咖啡因在降低女性罹患巴金森病風險上，作用並不顯著。進一步的研究指出，這樣的差異有可能在於咖啡因會影響女性的雌激素分泌，雌激素的紊亂或降低，反而會增加罹患巴金森病的風險；這兩項變因並存時，罹患率的增減相互抵消，所以數據變動不大。

3. 痛風（尿酸鹽）

一份發表於*American Journal of Epidemiology* (AJE)《美國流行病學期刊》的研究指出，血液中尿酸鹽濃度越高，罹患巴金森病的風險也越低。其他研究團隊也發現，當血液中尿酸鹽濃度越高，巴金森病的惡化速度就愈慢。雖然目前研究人員仍不清楚其作用機轉，不過根據現有知識推論，尿酸鹽的抗氧化能力可改善神經退化。



為痛風所苦的人反而較不易罹患巴金森，可能跟尿酸鹽的抗氧化能力有關。

4. 非類固醇抗炎藥物

近年來的研究顯示，服用非類固醇抗炎藥物可明顯減緩罹患巴金森病的機率，且服用時間愈久，效果愈好，但阿斯匹靈和普拿疼則無此療效。有趣的是，這個現象目前只在女性身上觀察到。研究人員推測其作用機轉可能與發炎反應的降低有關；因為在巴金森患者身上也觀察到慢性與低程度的發炎反應，至於兩者之間孰為因？孰為果？或是互為因果？目前還不清楚。

5. 運動

許多研究顯示，運動和一般的身體活動皆可降低巴金森病的罹患風險。特殊的是，女性除非進行中等體力以上的身體活動，否則很難從其中得到幫助。這個研究也更加印證男性與巴金森病的相關性較強。

正相關

可能增加巴金森罹患風險的因子

1. 殺蟲劑

研究報告顯示，經常接觸某些殺蟲劑、除草劑的人，罹患巴金森病的機率會提高3倍之多。目前發現有此關聯的殺蟲劑為：巴拉刈、百滅寧、錳乃浦。也有研究指出，這些有害物質（巴拉刈及錳乃浦）的暴露雖然遠在患者年輕時期，卻仍留下深遠影響。

2. 飲用井水

根據國外流行病學的研究發現，飲用井水可能是巴金森病的危險因子之一。在國內外



暴露於農藥、殺蟲劑中，可能增加巴金森罹患率。



山泉水可能含有病菌、重金屬、農藥等，不宜直接引用。

許多地區，井水的飲用與鄉村或農耕生活密不可分，因此有研究人員推測，其相關性可能肇因於殺蟲劑或抗生素自土壤滲透到地下水所引起。

在國內，去年由台大醫院神經部吳瑞美教授所領導的研究團隊針對國內巴金森患者進行相關流行病學的調查研究，也發現飲用過井水的人罹患巴金森病的相對危險性的確較

台灣土壤重金屬含量偏高 影響井水與山泉水的安全性

台灣是由板塊運動擠壓形成的小島，山地至平原呈垂直分布的特殊地形，孕育出不同的地質與土壤，且土壤中天然重金屬背景值偏高，主要的重金屬有：砷、鉻、鎳。

其中鉻、鎳為蛇紋岩的伴生礦物；蛇紋岩主要分布在中央山脈的東側和海岸山脈、零星分布在蘭嶼西北部的集塊岩中。曾有學者發現台灣東部丘陵地與平原蛇紋岩土壤中鉻、鎳濃度高達3,300與5,800毫克／公斤，遠高於平均背景值。

砷的來源則因地而異，例如嘉南平原與蘭陽平原的頁岩與黏板岩沖積物中有砷濃度較高的氧化鐵；受安山岩質火山灰母質影響的台北關渡平原與北投、士林一帶，土壤中砷的含量也略偏高。

也因此，台灣的地下水重金屬含量偏高的機會也較大；而所謂「地下水」，除了井水，也包含山泉水。因為山泉水流動過程中會將岩石、土壤及植物的礦物質元素溶入其中，甚至帶著黴菌、病菌或寄生蟲、蟲卵。山泉水流經的地區如果天然重金屬背景值高或有重金屬污染，水質也會受到影響。根據北市環保局統計，2013年民眾送驗的山泉水中有超過4成不合格，若未經過濾和煮沸便直接飲用，將會損害健康。





焊接工人長期暴露於高錳濃度的環境，是巴金森的高危險群。

高。根據本研究收案對象的生活環境與台灣歷年土壤地質資料分析比對，由於國內天然環境中的重金屬含量比國外高，故推測可能肇因於土壤內的天然重金屬滲透到地下水所致。這項研究成果與成功大學環境醫學研究所利用健保資料庫所做的分析比對結果吻合，地下水砷濃度較高的地區，居民罹患巴金森病的機率較高。

3. 頭部創傷

一份刊登於美國Neurology《神經學期刊》的研究報告指出，頭部創傷及無意識昏迷，皆會提高巴金森病的罹患風險。無意識昏迷時間超過5分鐘以上，將使人罹患巴金森病的機率提高2倍之多。研究人員推測其原因，可能與血腦屏障、免疫傷害或腦中不正常蛋白質過度產生有關。

4. 職業

職業也是罹患巴金森病的風險因素之一。一般而言，從事農業或園藝工作者是高危險群，可能因經常接觸除草劑或其他環境危險因子，進而導致巴病。焊接人員（例如：不鏽鋼業者）也屬於高危險群，推測原因可能是長期暴露在高錳濃度的環境。

基因與環境因子的交互作用

雖然巴金森病未被視為遺傳性疾病，具有致病基因的人不一定會發病，但許多基因方面的影響確實存在。特別是當這樣的個體又接觸到容易導致巴金森病的環境或後天因素，兩者便可能產生交互作用，其發病的機會自然比未受環境因子影響或沒有此基因的人還高。

一、基因多型性與巴金森

近年來，歐洲及日本皆進行大規模全基因關聯性研究，探尋巴金森病的遺傳基因。結果發現，某些特定基因所具有的「單核苷酸多型性」，可能在偶發性巴金森病中佔有相當重要的角色；至於它們所扮演的生理功能及如何影響多巴胺神經細胞，目前仍所知有限。這些具有單核苷酸多型性的易感型基因包括：骨髓基質細胞抗原1（bone marrow stromal cell antigen 1，簡稱BST1）、FBOX7、GAK、HLA-DRA、RIT2、STX6及維他命D受器（VDR）基因。

為了解這些基因與國人巴金森病罹患風險

的關聯性，前述台大醫院神經部的研究進行了上述基因的病例對照研究，結果發現：國人 FBOX7基因上兩個核苷酸（I87T、D328R）若發生突變，容易誘發年輕型巴金森病。至於BST1、GAK、HLA-DRA、RIT2、STX6及VDR等基因多型性的影響則未被發現；倒是發現GAK基因中的rs1124805基因多型性可增加國人罹患巴金森病的風險。

二、BST1基因多型性 + 飲用井水 = 提高巴金森病風險

另外，此研究亦探討了環境因子和基因多型性間的交互作用，對巴金森病罹患機率的相關性。結果顯示，「男性、喝酒習慣、飲用井水」為罹患巴金森病的高危險因子。

研究中發現，具有BST1 rs11724635基因多

型性的人，若曾經飲用過井水，則罹患巴金森病的相對危險性為一般人的1.6倍，推測其原因可能與井水中的重金屬有關。

在這項研究中，研究團隊比對了468位巴金森患者與487位非巴金森患者，結果顯示：BST1 rs11724635的表現頻率在病患組與健康組之間沒有顯著的差異，但井水飲用與否在兩組之間則有顯著差異。

這些巴金森病的基因研究成果，對於日後國人巴金森病致病機轉的探討與了解，具有深遠的意義及影響。一般人雖然無從得知自己是否具有BST1基因，但若避免飲用井水，則可將BST1基因的影響降低，減少罹患巴金森的機會。

BST1基因與飲用井水之交互作用示意圖

基因方面 BST1的作用機轉是利用ADP-ribosyl cyclase將NAD⁺轉變成NADP，產生環ADP核糖（Cyclic ADP-Ribose；cADPR）；cADPR可以促使儲存在內質網或其他胞器的鈣離子流動。
BST1的活化與否，需要二價陽離子的參與；神經傳導物質的合成和釋放，也需要鈣離子的參與。

井水方面 國外動物實驗發現，砷可以穿越血腦屏障，沉澱在黑質區，破壞神經傳導物質的合成和釋放。

交互作用結果 具有BST1 rs11724635基因且曾飲用過井水的人，可能因為井水中的重金屬（如砷、錳）穿越血腦屏障，破壞神經傳導物質的合成和釋放；而BST1 rs11724635的活化程度較差，也影響鈣離子流動及神經傳導物質的合成和釋放。

