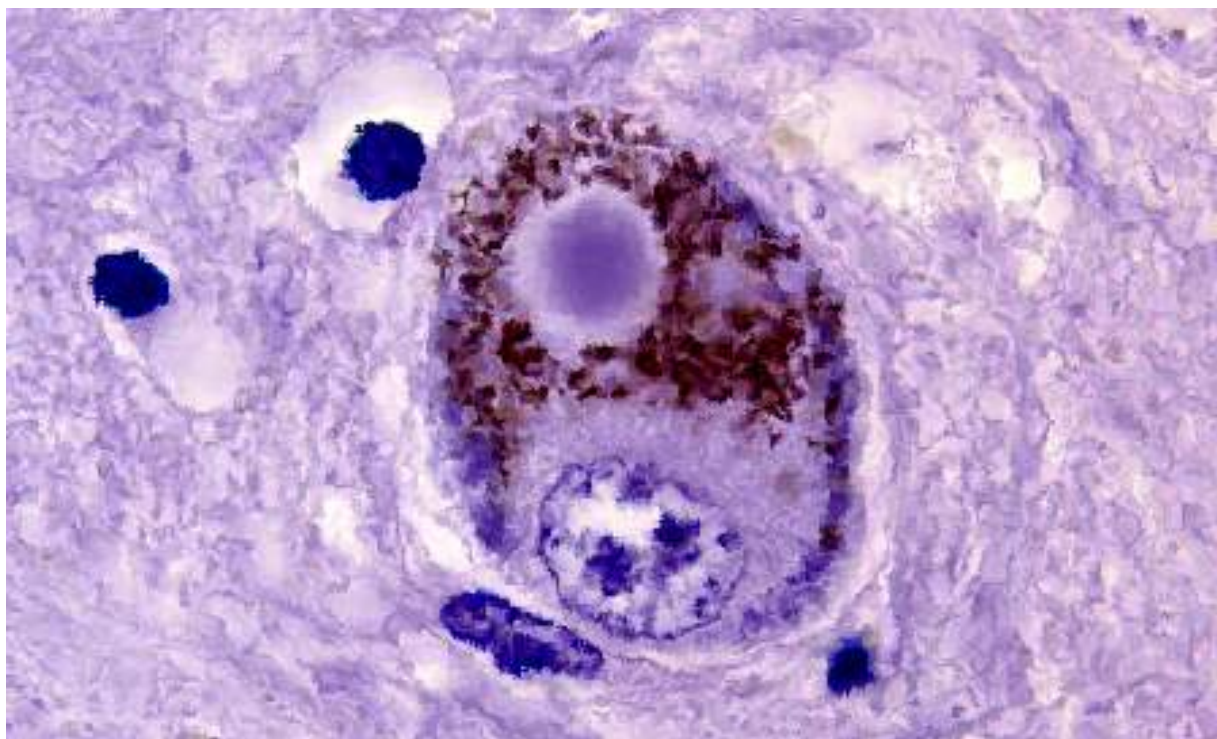




圖片來源：<http://neuropathology-web.org/chapter9/chapter9dPD.html>

當阿爾法突觸蛋白變成路易氏體 常見的路易氏體疾病—— 巴金森病、多發性系統退化症、 路易氏體失智症

指導／吳瑞美 臺大醫學院教授
撰文／郭明哲 臺大醫院神經部醫師

負責細胞內物質運輸功能的「阿爾法突觸蛋白」一旦結構改變，堆疊成「路易氏體」，便可能導致各種神經退化性疾病，最常見且容易混淆的便是巴金森病、多發性系統退化症及路易氏體失智症。

雖然阿爾法突觸蛋白結構改變的原因至今不明，但科學家似乎已察覺「脂肪合成與代謝」在其中扮演一定的角色，值得更深入、詳盡的研究。

在動作障礙特別門診中，常聽到病人或家屬詢問什麼是「非典型」巴金森病，為什麼用藥卻不見效果？究竟是何原因造成？本文試圖深入淺出的介紹典型與非典型巴金森病之間的異同，以解答大家心中的疑惑。

典型與非典型巴金森病的區別

醫學定義的「巴金森病」(Parkinson's disease)不等於「巴金森症候群」(parkinsonism)。

從症狀觀之，典型的巴金森病有四種主要症狀：動作遲緩(bradykinesia)、僵直(rigidity)、顫抖(tremor)與姿態不穩(postural instability)。約莫六十歲左右發病；使用左多巴胺類藥物治療效果佳；病程進展緩慢，發病後約莫十至十五年才會因姿態不穩影響步行而必須拄拐杖，進而乘坐輪椅。從病理變化來看，典型的巴金森病可見路易氏體(Lewy body)沉積在腦幹的黑質(substantia nigra)中，進而影響運動迴路的調控系統。

非典型的巴金森病又稱「巴金森附加症候群(Parkinson-Plus syndrome)」；任何造成基底核迴路改變的疾病，都可能產生類似巴金森病的臨床表徵，且又多出其他系統的症狀，例如：眼球轉動困難、小便困難、姿態性低血壓、早期出現的認知功能退化、與藥物無關之幻覺或妄想等。這類疾病對左多巴胺藥物反應不佳，疾病發生較早，進程相對快速，發病後很快就會進展到臥床的階段。此類疾病包含：多發性系統退化症(Multiple system atrophy, MSA)、路易氏體

失智症(擴散性路易氏體症, Dementia with Lewy Bodies, DLB)、進行性上眼神經核麻痺症(progressive supranuclear palsy, PSP)、額顳葉型失智症(frontotemporal dementia, FTD)、大腦皮質基底核退化症(corticobasal degeneration, CBD)。這些疾病的相關症狀請參閱P.10表一，對病人、家屬或神經科醫師來說，一旦發現巴金森症候群以外的上述症狀，就要特別小心非典型巴金森病的可能。

神秘的路易氏體與阿爾法突觸蛋白

路易氏體由科學家菲德利克·路易(Frederick Lewy)於1912年首次在巴金森病患者的黑質神經細胞中發現，由於路易氏體主要由阿爾法突觸蛋白(alpha synuclein)構成，因此與巴金森病同樣表現路易氏體的疾病，又統稱做突觸蛋白病變(synucleinopathies)，其中含括巴金森病、多發性系統退化症、以及路易氏體失智症。

科學家目前仍未完全了解阿爾法突觸蛋白的功能，只知其與細胞內外的物質運輸有關，並與形成細胞骨架的微管(tubulin)有交互作用。簡單比喻來說，阿爾法蛋白就像卡車行駛在胞內骨架構成的交通幹道，運送著貨物。正常的阿爾法突觸蛋白呈現形似通心粉般的螺旋狀(alpha helix)，而在病患體內的阿爾法突觸蛋白結構卻因不明原因轉變成更易堆疊的平板狀(beta



Frederick Lewy (1885-1950)

1 頸部肌張力異常



「多發性系統退化症」的特殊表現為嚴重的自律神經系統異常，常見症狀如圖所示。

2 步行不穩如酒醉



3 排尿困難



4 起身時造成暈眩、血壓低



sheet)，並且漸漸聚集成不溶於水的巨型聚合體，沉積在細胞內，形成顯微鏡可見的路易氏體。而且，這種沉積現象對細胞功能的影響，是在形成路易氏體之前的「寡聚體（oligomer）」狀態時，就已開始。科學家還發現，異常的突觸蛋白會在細胞間傳播，並影響正常蛋白的結構，其特性如同造成狂牛症的普利昂蛋白（prion）。

路易氏體沉積在疾病早期時，沉積狀態各不相同：巴金森病患者的路易氏體沉積出現在中腦黑質的神經細胞（neuron）；多發性系統退化症患者則沉積在小腦、橋腦、基底核的神經膠細胞（glial cell）；路易氏體失智症之路易氏體則是廣泛分布在大腦皮質及腦幹的神經細胞。

多發性系統退化症——嚴重的自律神經系統異常

「多發性系統退化症」是最常見的非典型巴金森症候群，其特殊表現為嚴重的自律

神經系統異常，例如：姿態改變時造成的暈眩或血壓低、排尿困難、拉肚子或便秘、心悸、出汗異常增多或減少、瞳孔對明暗光線的調節不適、性功能異常如晨間勃起障礙等等。此外，病患還會表現巴金森症候群，椎體路徑異常，或是小腦、橋腦萎縮的症狀。根據病患的主要症狀，亦分成巴金森亞型（MSA-P, parkinsonism）或小腦亞型（MSA-C, cerebellum），或兩者合併出現。

巴金森症候群的症狀主要為動作或說話遲緩、聲音單調且變小、軀幹較肢體明顯之僵直、頸部肌張力異常造成後仰，少見手指節四至六赫茲的顫抖，但有可能出現振幅更小頻率更快的震顫（polyminimyoclonus）；小腦、橋腦萎縮造成的症狀主要有眼球震顫、口齒不清（講話如機器人般無抑揚頓挫）、步態不穩（如喝醉酒般走路東倒西歪）、辨距不良（例如用筷子夾不準食物、按鍵盤失準頭等）、平衡不好等。

其他特殊的前驅症狀（prodrome）可能在產生動作障礙前就已出現，包括：快速動眼睡眠行為障礙（REM sleep behavior disorder），病患睡覺時手腳揮動明顯，或發出明顯可辨之話語，通常是由配偶或家人發覺；嚴重便秘等。

多發性系統退化症對左多巴藥治療反應不佳，但可用藥物稍微改善姿態性低血壓、運動緩慢或僵直等症狀。根據統計，大多五十歲前後發病，平均病程約十年，第五年起須輔以柺杖，第七年左右須輪椅代步，第九年進展至臥床。

路易氏體失智症—— 早發的視幻覺時要懷疑

若巴金森症候群患者出現了明顯幻覺（hallucination）或妄想（delusion），或一天當中專注力或清醒程度有明顯的波動起伏，則要特別小心是否罹患「路易氏體失智症」，其臨床症狀要與巴金森病合併失智症

罹患路易氏體失智症的患者易出現幻覺，將蜷曲的繩子看成活生生的蛇。



（Parkinson's disease with dementia, PDD）小心鑑別。兩者都會有巴金森症狀、認知功能退化、精神症狀如視幻覺或妄想，路易氏體在腦中沉積的位置也相似，但路易氏體失智症的認知功能退化在巴金森症狀出現的前後一年內即發生，對左多巴藥物反應不佳，精神症狀對藥物反應異常敏感。

認知功能退化方面，路易氏體失智症為第二常見的神經退化性失智症病因，僅次於阿



是路易氏體失智症 帶走羅賓！

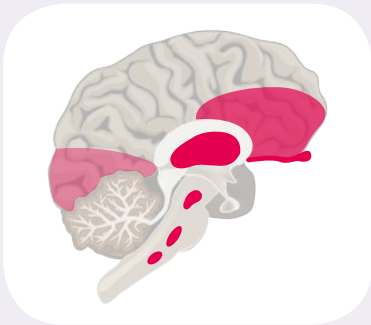
2014年8月，喜劇泰斗羅賓·威廉斯自殺身亡，舉世震驚。世人相信羅賓乃深受憂鬱症所苦，雖然辭世前也診斷出罹患巴金森病，但一般仍認為他是走不出憂鬱症而厭世，當時本刊也曾以專文報導。

不過在羅賓身後一年多，其遺孀蘇珊對媒體透露：經過檢驗證實羅賓生前也罹患「路易氏體失智症（Lewy body dementia, LBD）」，她相信，LBD才是導致丈夫自殺的關鍵。

LBD主要的症狀是認知功能出現障礙，患者可能因此發生妄想、失智及行動緩慢等，造成生活上極大的困擾。蘇珊呼籲社會多關心路易氏體沉積所帶來的神經退化相關疾病，才能幫助病患及家屬。

茲海默症（Alzheimer's disease）。與阿茲海默症不同的是：一、患者的短期記憶力在早期時還可經由旁人提示而順利憶起；二、較早影響視覺空間定位能力，例如開車通勤者變得倚賴導航系統；三、較早發生視幻覺或妄想，例如看到實際上不存在的成人、幼

童、過世的家人或小動物等，通常都是較無害的畫面，不太會驚嚇到病患；四、一段時間後出現妄想症狀，例如覺得自己被迫害欺侮、配偶不忠、家中有宵小闖入，或是照顧者是由陌生人偽裝等等。以上路易氏體失智症的精神症狀對於抗精神病藥物的反應非常



巴金森病



多發性系統退化症



路易氏體失智症

路易氏體在巴金森病、多發性系統退化症及路易氏體失智症的病人腦部，分別沉積在不同的部位。

（表一）巴金森病、多發性系統退化症與路易氏體失智症的比較

	巴金森病	多發性系統退化症	路易氏體失智症
發病年齡	60 歲	50 歲	70 歲
疾病進程	15 年	10 年	5 年
動作症狀			
巴金森症狀	巴金森症狀明顯	有（巴金森亞型）	些許
左多巴藥物反應	佳	差	不一定
小腦症狀	無	有（小腦退化亞型）	無
非動作症狀			
自主神經症狀	晚期出現	早期出現	晚期出現
幻覺	晚期出現	無	早期出現
嗅覺異常或喪失	早期出現	無	早期出現
認知功能退化	晚期出現	無	早期出現

資料來源：Parkinsonism & Related Disorders 2014 20;1: 62-67.

敏感，若在確診前貿然給藥，有可能危及性命，用藥須非常謹慎。

脂肪代謝與神經退化的新觀點

最新研究發現，多發性系統退化症的路易氏體最早在神經膠細胞中出現。神經膠細胞包含星狀細胞（astrocyte）、寡突細胞（oligodendrocyte）及微膠細胞（microglial cell）等三種細胞。星狀細胞構成血腦屏障（blood-brain barrier），作為血管與腦組織之間物質交換的守門員；寡突細胞形成富含脂質的髓鞘（myelin），包覆神經細胞分支出來如觸手般的軸突，加速神經訊號傳遞的同時，還有輔助胞內物質運輸、供應末端養分的功能：微膠細胞可吞噬病原體或壞死的腦細胞，是中樞神經系統的清道夫，負責免疫。

近年來，脂肪代謝與神經退化性疾病的關連——被揭露，如：巴金森病、多發性系統退化症，甚至阿茲海默症。在多發性系統退化症的早期病理變化中，可最先觀察到髓鞘的萎縮，進而擴展至寡突細胞本體；當保護並供養神經突觸的寡突細胞消失，神經細胞亦逐漸壞死，受損的腦區到達一定比例時，相關的神經症狀則會一個個出現。

阿爾法突觸蛋白本身具有與脂肪酸鍵結的特殊位置，可以影響細胞中脂肪酸的代謝，造成細胞間訊號傳遞的異常；寡突細胞本身亦需要大量脂質作為構築髓鞘的原料。有研究指出，罹患巴金森病或多發性系統退化症的患者，血中脂肪的平均含量較正常人偏低；因此，脂肪攝取與脂質代謝及神經退化疾病三者之間的關係，值得我們繼續追查下去。

結語

對病患、家屬及醫師來說，鑑別典型與非典型巴金森病至關重要，關乎治療反應與預後的天差地別，更涉及病理變化與致病機轉的核心課題。如同兩軍交戰，了解敵人才知如何戰勝敵人；了解疾病的原因，才有可能找尋阻斷或預防的根本治療。

當負責細胞內物質運輸的阿爾法突觸蛋白之結構轉變為易堆疊聚合的致病型態，再經由至今未知的機轉，進一步使更多好的阿爾法突觸蛋白也變成「壞蛋」，導致過多的蛋白質沉積在神經細胞中，無法分解排出，便構成了神經退化的導火線。雖然真實的致病原因可能更加錯綜複雜，但我們不能忽視脂肪合成與代謝在這「亂世」中扮演的角色。相信更多、更詳盡、更深入的科學研究，能成為我們微觀的雙眼，在一片混沌中指引一條抵禦衰老、延緩退化的光明之路。

感謝

臺大病患捐大體 供腦組織切片研究

透過病理切片觀察路易氏體的沉積狀況有助於臨床診斷及醫學研究。在先進國家，系統性的腦組織資料庫建檔十分完整，國內這方面起步較晚。感謝一位確診為多發性系統退化症的臺大醫院病患，在身後捐出腦組織供切片研究。本刊在此對這位病患及家屬致上最高的敬意及無限感恩。