

阿茲海默症的病理機制、防治、與新藥開發

隨著人類壽命的延長，人口老化對家庭、社會、醫療、及經濟都有重大衝擊，其中尤以失智症病人增加的影響最大。根據統計，六十五歲以上的人約有百分之五左右會得失智症，到了八十歲左右則更有百分之二十會得病。美國在2014年的統計中已有近五百萬失智人口。以台灣現今平均壽命在八十歲左右的人口分布看來，失智症會是整體社會及家庭中一個沈重的負擔。依據衛生福利部委託臺灣失智症協會進行之失智症流行病學調查結果，推估 2014 年底臺灣失智人口共 239,760 人，占全國總人口 1.02%，亦即目前在臺灣約每 100 人中即有 1 人是失智者。其中阿茲海默症是構成老年人失智問題的主要病因，占約 65%，所以臺灣阿茲海默症病人數約 15 萬人。失智症可以分為「退化性」、「血管性」、及其他病因三大類，大部分(百分之六十以上)都屬於退化性失智的阿茲海默症(Alzheimer' s disease)。阿茲海默症主要是記憶力的減退，包括認知力、方向感的逐漸喪失，即使旁人提醒都缺乏印象，或重覆同樣的事情，而必須仰賴親人的幫忙才能生活。依據 Datamonitor 資料顯示，全球前 7 大國家(美、日、法、德、義、西、英)罹患阿茲海默症人數約 730.7 萬人，預估到 2021 年增加至 832.6 萬人，2014~2021 年複合年成長率(Compound Annual Growth Rate, CAGR)約 1.9%。2014 年，由 Still Alice 所著並改編的「我想

念我自己」電影中，女主角是一個傑出的語言學教授，因罹患阿茲海默症而造成工作上、生活上、及家庭上相當大的困擾，幸而有丈夫及女兒無微不至的支持。此電影令大眾驚醒失智症對社會的影響，而得到奧斯卡金像獎。

在過去十多年來，有關失智症及阿茲海默症的醫學研究進步甚多，包括診斷試劑、影像、及藥物試驗等都有了長足的發展，使阿茲海默症的早期診斷、預防及治療成為可能，各大藥廠在經過多次的新藥臨床試驗失敗後，也紛紛重燃希望，希望在可見的五至十年內能有好的藥物及療法出現。

雖然阿茲海默症與幾個遺傳基因有關，如 ApoE 的基因多型性(E4 型)，但到目前為止，大部份的病人仍屬散發性的病人，無明顯遺傳家族史，且都在六十五歲後才發病。依據最近神經分子影像的研究，阿茲海默症的病程其實從相關的病理變化在大腦(海馬迴鈎，hippocampus)內出現時，就已經在進行，此病程可能歷經十年間持續進行並逐漸惡化，直到晚期大腦無法維持功能時，才表現出失智症，此時病理變化已相當嚴重，不易治療。在 2014 年前至少有五個大型臨床藥物試驗，針對這些晚期病人治療結果都失敗，其原因即在此。目前傾向於在最初輕症時即能經由血液及腦脊髓液，或神經分子影像偵測出特定的生物標記而早期診斷。早期診斷後配合特定的標的療法，

或營養療法，可以改善大腦功能的減退，並維持良好的生活品質。

近來阿茲海默症的致病機制逐漸明瞭，主要是一種 β -類澱粉蛋白(β -amyloid)及磷酸化 Tau 蛋白在海馬迴鈎的腦組織及神經細胞囤積，導致神經細胞的死亡所致。在病理切片上可見神經細胞質內出現磷酸化 Tau 蛋白纖維糾纏物(neuro-fibrillary tangle)及腦基質出現神經 β -類澱粉蛋白的斑塊(plaque)囤積。至於 β -類澱粉蛋白如何堆積，其原因如何，仍未完全澄清。目前已知除了 β -類澱粉蛋白外，tau 蛋白、膽固醇、及 ApoE 脂蛋白皆共同存在於神經斑塊內，因此，脂質代謝異常及高膽固醇血症病人可能皆與阿茲海默症的成因有關。這一系列的研究也指出了飲食及控制血脂肪可以改善或預防阿茲海默症。由於 β -類澱粉蛋白的形成須由它的前身蛋白(Amyloid precursor protein, APP)經分泌酵素(secretase)分解而來，因此去抑制分泌酵素以減少 β -類澱粉蛋白也成了藥物開發的方向，但這類藥物到目前為止都證明失敗。

除了 β -類澱粉蛋白的沉積導致神經細胞的死亡可能是阿茲海默症的主因外，星狀細胞(astrocyte)可能分泌 ApoE，影響神經細胞內 β -類澱粉蛋白的堆積。微膠細胞(microglia)扮演發炎及清除者的角色，這些神經細胞可能也扮演阿茲海默症的共同致病因子。也因此，抗發炎相關的食材如薑黃素(curcumin)被認為可以改善病人的症狀。

此外，一些可以改善神經細胞傳導的物質，如乙醯膽鹼酶 (acetylcholinesterase) 抑制劑及 NMDA 受體拮抗劑，可以改善輕、中度患者的認知功能退化，對病人亦有幫助減輕症狀，但無法根本治癒阿茲海默症，也因此這類藥物在全球銷售成長有限。日本 Eisai 公司開發的 Aricept(愛憶欣)於 1997 年 3 月在美國上市，為具高度選擇性及可逆性治療藥物，屬於第二代乙醯膽鹼酶抑制劑，用於治療輕度至重度症狀的阿茲海默症患者。在 2013 年 6 月以前為唯一可用於治療重度患者之藥物，因此上市後即成為暢銷用藥。最近比較令人興奮的新藥開發是針對 β -類澱粉蛋白的單株抗體新藥，已經在第三期臨床試驗中證明可以改善百分之三十病人的病程，並證實 β -類澱粉斑塊在病人體內降低。Biogen 生技公司及 Eli Lilly 公司在 2015 年四月的國際大會中首次報告了此一令人興奮的消息，其股價也在一夕間翻漲。目前進行中的新藥開發如火如荼，在五年內可能會有更多令人振奮的突破及發展。

除了藥物外，一些天然食材如銀杏、何首烏、薑黃素(curcumin)、及很多抗氧化及抗發炎物都被提及可以改善阿茲海默症的症狀，但除了薑黃素以外很難去證實。薑黃素則因印度人長年食用咖哩，其老人痴呆症的發生率在全球最低(少於 50%)。而且薑黃素被報告可以與 β -類澱粉蛋白結合，導致其分解。此外，薑黃素具有很強的抗氧化及

抗發炎能力，可以改善阿茲海默症伴隨的腦部發炎病變。未來的研究也許可以去澄清這些天然食材及飲食對阿茲海默症的功效。

除了藥物及飲食外，過去臨床上的研究証實腦部活動及運動可以改善阿茲海默症病人的症狀。最著名的例子是修女的研究，即使腦部出現 β -澱粉蛋白斑塊，但很多修女讀經及日常生活卻未出現老化症狀。因此，阿茲海默症病人應有更多的機會去親近陽光及戶外空氣，家人的支持都是很重要的支柱。