

# 再生醫學 與腦神經病變 的現況發展 及未來展望

| 蔡昇宗醫師、邱琮朗醫師、  
林欣榮醫師 |

花蓮慈濟醫學中心·神經外科部

花蓮慈濟醫學中心·創新研發中心

## 何謂幹細胞與常見神經退化疾病？

幹細胞可以被認為是原始的、多發潛力的細胞，能夠分裂成特殊分化細胞，如肝細胞、肌肉細胞、血球細胞、以及其他具有特定功能的細胞；幹細胞被稱為「源母全功能細胞」，因為它們具有形成特定的組織分化及或器官發育的能力，幹細胞更具有更新、修復、及分生、分化組織的能力，全身器官都具備有局部幹細胞的分化修復能力，尤其骨髓是幹細胞數目含量最多的地方。過去由於神經再生的治療效果，因此臨床上過去多用於如中風或頭部外傷等伴隨腦神經壞死疾病的治療[1]。由於幹細胞同時會分泌神經生長因子與幫助修復，近年來發現幹細胞對於神經退化疾病的應用也有幫助，我們針對常見神經退化疾病做說明。

### 失智症

隨著人口老化的增加，神經退化疾病的發生已經是在逐年增加。例如阿茲海默症 (Alzheimer's Disease)，也就是老年失智症，儼然已成為全球性的流行疾病。根據國際失智協會的統計，2015 年全球失智患者為 4680 萬人，平均每 3 秒就有一人罹患失智症，且預計 2030 年全球失智患者將會是現在的兩倍，因此如何預防和治療失智症以及相關的神經退化疾病，將是重要的課題。

失智症是一種慢性、漸進性的退化性疾病，可分為退化性失智症，如阿茲海默症 (Alzheimer's Disease) 及血管性失智症這兩大類。血管性失智症則是因為罹患過腦中風或腦血管病變，因腦部血液循環不良，導致腦細胞死亡而造成智力減退。失智症早期常見的症狀是難以記住最近發生的事情，隨著疾病的發展，症狀可能會包含：易怒、具攻擊性、無法正常言語、容易迷路、情緒不穩定、喪失生存動力、喪失長期記憶、

難以自理和行為異常等，因此當患者的狀況變差時，往往會開始脫離家庭和社會關係，並逐漸喪失身體機能，最終導致死亡。雖然阿茲海默氏症的真正成因至今仍然不明，但  $\beta$ -澱粉樣蛋白 ( $\beta$ -amyloid) 的異常堆積、神經纖維叢聚集 (neurofibrillary tangles)，以及廣泛的腦神經發炎反應 (neuro-inflammation) 皆是主要的病理特徵，並且嚴重的影響神經修復與再生功能。目前失智症的治療，主要使用乙酰膽鹼抑制劑 (acetylcholinesterase inhibitor) 或 NMDA 受體拮抗劑 (NMDA antagonist) 來延緩疾病的發展或改善患者的精神、行為症狀，並不能有效的阻止或恢復已經受損的大腦神經細胞，因此在醫療上仍需要更好的治療方式來改善並減緩失智症疾病。

### 腦部小血管病變

腦部小血管病變 (腦小血管中風) 是一種涉及腦部微血管的腦血管疾病，與血管因子密切相關，因此若具有高血壓，糖尿病和高膽固醇血症的患者往往容易隨著年齡增加發生此疾病[2]。診斷上需要透過核磁共振成像 (MRI) 上 FLAIR 參數影像上的白點增加高信號，也俗稱腦部影像上異常的小白點 (如圖示 A)。小血管疾病的許多臨床表現與許許多多神經退化疾病症狀相似，如失智症與巴金森病，例如認知能力下降，步態障礙和動作緩慢，這取決於影響的神經路徑與潛在的病理生理學。因此，治療小血管疾病的存在才可能幫助同時患有其他神經退化疾病的患者。

### 巴金森病與常被忽略的水腦症

六十多歲的林先生在其他醫學中心診斷巴金森病多年，隨著症狀越來越嚴重，醫師換藥增量也幾乎到頂，眼神失焦且對談間抓不到重點，常常是答非所問，步履沉重無法抬起，只能整個人前傾拖著碎步緩慢前進。嚴重到就診前陣子還出

# Parkinson

現頻尿與失禁，到了廁所來不及解尿的狀況。從臺北到花蓮，想說是不是可以做手術來改善他的動作障礙。只是當林欣榮院長看完林先生的症狀及用藥後，認為林先生的巴金森病並不嚴重到需要吃那麼多藥？隨即在醫囑把藥減半，同時開了磁振造影 (MRI) 檢查。果然，除了巴金森病，林先生還是典型的水腦症，就是俗稱的腦部積水 (圖示 B)。

水腦症的典型症狀就是記憶力的缺損，步態不穩且動作緩慢，及頻尿甚至失禁等三類。前面二症狀和阿茲海默症 (失智症)、巴金森病類似，而年長者男性長有攝護腺問題，女生也因為停經會伴隨一些泌尿道疾病，醫生的角色就是要依照症狀及相關檢查結果釐清並審慎診斷。在腦神經外科，兩病的症狀差不多。和巴金森不同的是，水腦症可以手術引流治療，便詳細的解說傳統開顱引流手術和微創的腰腹腔引流手術。人類腦部每天會分泌約 500cc 的腦脊髓液，於腦室與脊椎內循環，隨年紀漸增，腦部功能衰退，引起腦脊髓液在循環過程吸收不完全，積聚於腦室內壓迫至神經，就可能罹患「常壓性水腦症」，出現上述的三大典型症狀，也因此常被誤認診斷為阿茲海默症或巴金森病。腦部水循環就好比是腦部的一個清潔系統，腦水就像是流動的溪水，會把腦部的廢棄物帶走，這也是目前腦水循環障礙被認為是造成失智症的主要病因之一。因此引流手術就是要治療這兩個問題。

## 新進腰腹腔引流手術當下解病苦

傳統腦水引流手術一定要開腦，在腦部放一條管子，經由皮下到腹部，把腦水引流到腹部。

為什麼會引流的腹部，因為這地方的手術相對安全，而且可以吸收這些水。以前病人一聽說要開腦，就會猶豫，有比較多的顧慮，而不敢接受手術，但是一般來說，腦水引流以後，伴隨的相關症狀都可以得到很大的改善。而且屬於微創傷口小，恢復也快，手術順利的話，快則兩三天就可以出院。手術的時間約三十分鐘至一小時。腰腹腔引流手術是最近幾年才有的新術式。因為腦水循環系統會自腦室到脊椎神經，這手術就是利用身體這特殊的結構，在腦水經過的腰椎處放置細細的引流軟管，將腦室內的脊液排至腹部，使擴大的腦室變小，不需要開顱，且手術傷口小；除了提高安全性，腰椎腹腔引流管還設有一個非侵入性的調節壓力的裝置，方便醫生在門診時調節腦壓。花蓮慈濟醫院研究病患在接受腦脊髓液引流手術 (腰椎腹腔引流手術) 並在為期至少六個月以上的追蹤，根據分析手術前後的腦部影像 (多巴胺性退化及腦部磁振造影顯示之大腦白質小血管病變) 及症狀改善幅度 (包含整體及各次症狀改善幅度)，發現此治療方式有效改善病患的症狀及生活品質 (Karnofsky Performance Score)。手術前後進步幅度平均為 25%。研究數據同時呈現出核子醫學檢查 (99mTc-TRODAT-1 SPECT scan) 可用於輔助手術結果的預測 (尤其在認知功能障礙上)。大腦白質小血管病變的共病嚴重度亦有一定程度的減緩 [3]。一位老年人常罹患不只一種神經性退化疾病，老人家常見的腦神經退化疾病有四種，阿茲海默症 (記憶退化)、巴金森病之外，就是常壓性水腦症和小血管疾病，而常常被忽略的水腦症是可以治療的，而且越早發現，越早介入，把腦水引流之後，病人的預後也常有戲劇化的結果。因此需要至醫

院做詳細的檢查及更進一步的治療。影像檢查會安排腦部電腦斷層，磁共振影乃至於更深入的腦部檢查如核子醫學檢查 (99mTc-TRODAT-1 SPECT scan) (如圖示 C,D)，腦灌注檢查等。

## 中西醫整合治療

神經退化性疾病中除常壓性水腦症主要藉由手術引流(腦室腹腔引流或是腰部腹腔引流管置入)達到顯著的進步外，其他疾病目前藥物治療的效果並不顯著，且在老年人患者，常同時合併有失智症腦萎縮，巴金森病以及腦血管小病變，這些對於患者在手術後的進步程度會造成不同，並且症狀改善的程度有限。近年來的研究顯示中西醫的整合醫療對於如失智症的認知功能以及如巴金森病的動作緩慢等面向有初步的改善，因此中西醫的整合治療對於神經退化疾病預期有改善效果[4]。例如中醫的針灸整合治療成功的機制在許多的研究發現患者的腦部血流有顯著的增加，尤其是在額葉與顳葉等和認知功能相關的區域。此外，針灸也證實對於巴金森病患者困擾的步態不穩，在治療四週後也能夠得到改善，同時患者腦部影像也發現在腦部運動皮質區域的血流也同步增加。

## 慈濟醫院目前可執行的幹細胞治療有哪些？

由於幹細胞同時具有神經再生與神經生長因子分泌等優點，因此對於神經萎縮後造成的神經退化疾病具有治療的潛力。如內生性幹細胞已經使用於失智症患者發現能改善部分的認知功能[5]。植入式的幹細胞在過去的動物研究也證實有

神經再生的功效改善記憶力，目前在患者的治療上還需要更多的臨床試驗來驗證。

### 在多年的細胞治療的經驗下，我們目前提供的治療有：

1. 內生性幹細胞療法(須經醫師評估後方可開始門診治療)：經由施打 G-CSF(顆粒性白血球增生素)以刺激自體骨髓幹細胞增生
2. 人體試驗(須經門診評估後符合資格條件)：自體脂肪幹細胞腦部移植手術 ADSC(目前僅適用於慢性腦中風患者)
3. 人體試驗(僅急性中風期適用，經評估後符合資格條件)：以人類臍帶血單核細胞治療急性腦中風
4. 細胞治療衛福部特管辦法(須經門診評估後經過特殊申請)：自體骨髓間質幹細胞(目前僅適用於脊髓損傷患者，用於腦中風特管辦法仍在申請中，衛福部尚未開放)

# References

## 七、參考文獻

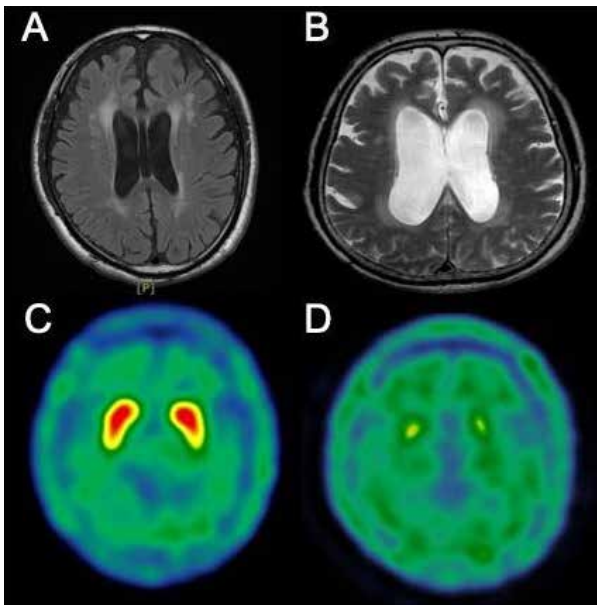
[1]Ding D-C, Lin C-H, Shyu W-C, Lin S-Z. Neural stem cells and stroke. Cell Transplant 2013;22:619-30. doi:10.3727/096368912X655091.

[2]Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. The Lancet Neurology 2019;18:684-96. doi:10.1016/S1474-4422(19)30079-1.

[3]Chang T-W, Tseng P-H, Wang Y-C, Tseng G-F, Chiu T-L, Lin S-Z, et al. Dopaminergic Degeneration and Small Vessel Disease in Patients with Normal Pressure Hydrocephalus Who Underwent Shunt Surgery. J Clin Med 2020;9:1084. doi:10.3390/jcm9041084.

[4]Yu C-C, Du Y-J, Wang S-Q, Liu L-B, Shen F, Wang L, et al. Experimental Evidence of the Benefits of Acupuncture for Alzheimer's Disease: An Updated Review. Front Neurosci 2020;14:549772. doi:10.3389/fnins.2020.549772.

[5]Sanchez-Ramos J, Cimino C, Avila R, Rowe A, Chen R, Whelan G, et al. Pilot Study of Granulocyte-Colony Stimulating Factor for Treatment of Alzheimer's Disease. JAD 2012;31:843 - 55. doi:10.3233/JAD-2012-120196.



圖示 .A. 腦部核磁共振 MRI FLAIR 影像顯示的白點 (白箭頭) 為腦部小血管病變常見, B. 腦部核磁共振 MRI T2 影像顯現中央如蝴蝶翅膀樣腦室擴大造成周邊腦神經壓迫, C. Tc-99m TRODAT 核子醫學巴金森影像掃描, 中央處紅黃色顯影為多巴胺神經分泌正常, D. 巴金森病患者的影像掃描顯示中央處紅黃色顯影明顯減少只有部分殘存黃色顯影。



### 作者

| 林欣榮醫師

佛教慈濟醫療財團法人  
花蓮慈濟醫院院長 /  
佛教慈濟醫療財團法人  
創新研發中心研發長 /  
神經外科教授 /  
美國國家發明家院士 /  
美國科學促進會院士 /



### 作者

| 邱琮朗醫師

花蓮慈濟醫院神經醫學科學中心主任  
慈濟大學醫學研究所博士  
台灣神經腫瘤學會理事長



### 作者

| 蔡昇宗醫師

花蓮慈濟神經外科部主任 / 主治醫師  
花蓮慈濟大學醫學系副教授  
台灣神經外科醫學會員  
美國神經外科學會會員

邀稿 | 賴聰宏