

出國類別：進修

神經免疫學及退化性神經疾病 之診斷、
治療之進修

服務機關：國立臺灣大學醫學院附設醫院新竹分院

姓名職務：葉伯壽 神經部主任

派赴國家：日本

出國期間：103 年 11 月 25 日 至 103 年 12 月 12 日

報告日期：104 年 01 月 23 日

摘要

神經免疫學是一門艱深而快速發展的學問。由於分子生物學及細胞生物學的發展，使我們了解到免疫反應發生時，各分子參與的過程，進而透過這些小分子的量的變化，或抗體的產生，醫學診斷才能確定，治療方法才能明確。

在醫學上，由於免疫系統的異常，導致疾病如：重症肌無力症（Myasthenia Gravis）、Guillain-Barre 症候群（GBS）是造成神經肌肉系統癱瘓疾病之主因；而多發性硬化症（Multiple Sclerosis）、抗-NMDA 抗體腦炎...等是因異常抗體的形成，最終導致腦部損傷的嚴重後果。至於其他退化性腦疾病，如：阿茲海默症（Alzheimer's disease）、肌萎縮側索硬化症（Amyotrophic lateral sclerosis）、脊髓小腦共濟失調（Spinocerebellar ataxia）、帕金森氏症（Parkinson's disease）等亦顯示有其免疫學上的變化，目前，這些疾病一旦發生，醫學上只能症狀改善，甚至是束手無策，所以，免疫系統在神經性疾病的研究是十分重要的。期望能更深入了解其關鍵致病因子，方能發展出新的治療藥物及方法。

脊髓小腦共濟失調是一種罕見疾病，卻有十多種型態，臨床上以行動協調失協為主。目前對此等疾病是無法治療，僅部份病患有家族史者，可再基因檢定，作為遺傳諮詢之用。白細胞介質-6（interleukin-6）曾被報導與脊髓小腦共濟失調的發生有關，而人體抗體靜脈注射（IVIG）或許能作為未來治療的方法。

此次進修的目的包括有：**a.**深腦刺激器調整技巧、**b.**各型態脊髓小腦共濟失調的臨床診斷技巧、**c.**學習神經免疫學在脊髓小腦共濟失調症的知識及實驗室參訪。

目次

壹、目的	1
貳、過程	3
參、心得	5
肆、建議事項	6
附錄	

壹、目的

神經免疫學 (neuroimmunology) 是一門新而快速發展的醫學，由於免疫系統的異常導致疾病，如：重症肌無力症 (Myasthenia Gravis)、Guillain-Barre 症候群 (GBS)，是造成神經肌肉系統癱瘓疾病之主因；而多發性硬化症 (Multiple Sclerosis)、抗-NMDA 抗體腦炎...等，是因異常抗體的形成，最終導致腦部損傷的嚴重後果。至於其他退化性腦疾病，如：阿茲海默症 (Alzheimer's disease)、肌萎縮側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis)、脊髓小腦共濟失調 (Spinocerebellar ataxia)、帕金森氏症 (Parkinson's disease) 等亦顯示有其免疫學上的變化，目前，這些疾病一旦發生，醫學上只能症狀改善，甚至是束手無策，所以對免疫系統在神經性疾病的研究，是十分重要的。

在國內，這些基礎研究仍在萌芽發展階段，而日本的東京大學及國立精神神經醫療研究中心 (National center of Neurology and Psychiatry NCNP) 醫院院長水澤英洋 Hidehiro Mizusawa 教授，更是其中的領導人物。在國內，由於像肌萎縮側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis)、脊髓小腦共濟失調 (Spinocerebellar ataxia)、多發性硬化症 (Multiple Sclerosis) 等病人數不多，且散落於全省各處，加上治療效果很不理想，造成病人隱藏在社會暗處，使得研究困難。而日本的脊髓小腦共濟失調 (Spinocerebellar ataxia) 等病患則集中在國立精神神經醫療研究中心 (National center of Neurology and Psychiatry NCNP) 醫院院長水澤英洋 (Hidehiro Mizusawa) 教授的治療中，且國立精神神經醫療研究中心 NCNP 擁有自己的基礎研究單位，對整個學習及討論更深入，更有效。

脊髓小腦共濟失調 (Spinocerebellar ataxia) 是因為染色體上核苷酸 CAG 異常大量重複於表現序列 (exon) 上，因此其基因表現的蛋白質中便存在長鏈的麩胺酸 (Glutamine)，此種異狀的蛋白質會導致細胞衰亡。依 CAG 重複所位的染色體又可細分為不同型的小腦萎縮症。臨床上，脊髓小腦共濟失調 (Spinocerebellar ataxia) 以平衡運動失協為主要症狀，可分為：(一) 顯性遺傳 (Autosomal dominant cerebellar ataxia)；(二) 隱性遺傳 (Recessively inherited ataxias)；(三) X-染色體或粒線體病變 Maternally inherited ataxia (X-linked and mitochondrial)；(四) 突發性脊髓小腦共濟失調 (sporadic) SCA 四種，其中顯性遺傳 (Autosomal dominant cerebellar ataxia) 的基因型達 29 種之多。而臺灣則以 SCA3 佔多數，佔所有顯性脊髓小腦萎縮症的 45%。

目前在臺灣主要針對小腦萎縮症第一型、第二型、第三型、第六型、第七型和 DRPLA 型，利用 PCR 的分子生物技術進行篩檢，至於其他型的脊髓小腦共濟失調無法確認。據報導華人 SCA 族群的統計如下：

SCA1：第 6 對染色體 6p23，正常人 CAG 重複 6-36，患者 39-83

SCA2：第 12 對染色體 (12q24.1)；正常人 CAG 重複 16-30，患者 34-49

SCA3 (MJD): 第 14 對染色體 14q21; 正常人 CAG 重複 13-44, 患者 63-85
SCA6: 第 19 對染色體 19p13.1-13.2, 正常人 CAG 重複 4-16, 患者 21-27
SCA7: 第 3 對染色體 3p21.1-p12, 正常人 CAG 重複 7-35, 患者 37-130
DRPLA: 第 12 對染色體 (12p13), 正常人 CAG 重複 6-35, 患者 49-88

在 1988-2002 對 SCA 病人的免疫研究中, 發現一些病患的腦脊髓液出現異常抗體如 AGA, anti-Golgi antibody; interleukin-1 β gene polymorphism 的影響, 以及 2014 出版的一篇文章 Treatment of Neurodegenerative Ataxias With Intravenous Immune Globulin 指出靜脈 IgG 注射可改善病人的症狀。更顯示免疫系統在以往認為是異常蛋白造成的疾病中, 或許扮演著某重要角色, 亦需要釐清, 或許可提供作為治療的方向。

此次到訪東京大學, 拜訪明弘醫師, 一方面要建立彼此關係, 建立日後研究交流管道。再則了解臨床診斷技巧及治療照顧工具, 現今日本的發展情況, 是否可引伸至國內應用。

至於拜訪 Hidehiro Mizusawa 教授並停留在國立精神神經醫療研究中心 NCNP 的主要目的, 是學習不同亞型的脊髓小腦共濟失調 (Spino-cerebellar ataxia) 的鑑別診斷, 基因型確認實驗方法, 及其復健治療的方法及成效。藉由此次的短期研究, 已建立彼此互信關係, 並且獲得同意接受派員至該院作中、長期的研究及學習, 對未來醫學研究, 有很大的幫忙。

貳、過程：

一、東京大學醫學部附屬病院--東大病院

東大病院成立於西元 1858 年，至今已超過 150 年，歷史悠久。1877 年，東京開成學校與東京醫學校合併為東京大學，而東大病院也隨之改名為「東京大學醫學部附屬病院」，期後，歷經多次的改名，直至 1947 年才正式定名為東京大學醫學部附屬病院。

東京大學醫學部附屬病院神經內科，由部辻下一教授領導，科內專科醫師三十多人，除了負責培訓專科醫師和臨床工作如門診、病房、神經生理檢查外，各專科醫師分別參與不同領域的研究工作，包括：分子遺傳學（疾病基因的研究，發病機制，治療的發展闡發），分子藥理學，生物化學，病理學，分子免疫學，神經生理學（臨床研究已經發展了廣泛的研究基礎設施，如腦功能成像的神經生理學，如實驗生理學相關腦功能）。並且建立了：（一）分子遺傳學研究和基因組實驗室；（二）病理分析和神經退行性疾病的分子靶向治療實驗室；（三）神經生理學實驗室；（四）神經病理學實驗室；（五）高級腦功能實驗室。使得科部得以全面的發展，也將臨床與基礎研究，緊緊連接在一起。

由於本院未來將朝醫學中心發展，並成立神經醫學中心，所以安排到東大的主要目的，是學習新的臨床工具使用技巧，如深腦刺激治療（Deep Brain stimulator--DBS）的監控，儀器的修正，穿腦磁波刺激檢查（Transcranial Magnetic Stimulation—TMS）和腦磁波圖（Magnetic encephalography）的應用技巧。本次參訪學習，是由明弘醫師指導，特別是病人使用深腦刺激（Deep Brain stimulator--DBS）治療巴金森氏症的監控和追蹤，讓我收穫良多。

二、日本國立神經精神研究中心（National Center of Neurology and Psychiatry）

日本國立醫學研究中心有六所，是專為治療與研究特定疾病而設立。每所中心，除了擁有一所醫院治療病人外，更擁有龐大的基礎研究群，將醫療與研究緊密連結在一起的機構。包括:-

- （一）國立兒童健康與發育研究中心 National Center for Child Health and Development
- （二）國立癌病研究中心 National Cancer Center
- （三）國立傳染病研究中心 National Institute of Infectious Diseases.
- （四）國立循環器病研究中心 National Cerebral and Cardiovascular Center
- （五）國立復健治療研究中心 National Rehabilitation Center for Persons with Disabilities
- （六）國立精神神經醫療研究中心 National Center of Neurology and Psychiatry（NCNP）

國立精神神經醫療研究中心位於東京都小平市，距東京市中心約 45 分鐘車程的地方。在 1986 年，日本政府整合了 National Musashi Sanatorium(安養院)，Neurological Research Center 及 National Institute of Mental Health (精神病院) 三機構而成立國立神經精神研究中心 (National Center of Neurology and Psychiatry)，專門治療及研究神經系統疾病及精神疾病，是日本目前研究神經免疫學，神經退化性疾病及精神疾病的重鎮。目前，國立精神神經醫療研究中心 (NCNP) 是由六個機構構成：

- (一) 國立中心病院 National Center Hospital
- (二) 國立神經科學研究中心 National Institute of Neuroscience
- (三) 國立精神健康研究中心 National Institute of Mental Health
- (四) 演譯醫學中心 Translational Medical Center
- (五) 統合腦影像中心 Integrative Brain Imaging Center
- (六) 國立認知行為治療及研究中心 National Center for Cognitive Behavior Therapy and Research

國立精神神經醫療研究中心的所長 Teruhiko Higuchi 是一名精神科醫師，而中心的病院院長 Hidehiro Mizusawa 水澤英洋教授，是東京醫科齒科大學神經科的名譽教授，第 23 回世界神經學會會長，日本神經感染症學會理事長等重量級研究人物，他特別專長於脊髓小腦萎縮症及庫賈氏症的研究，這也是促成我拜訪的原因。

拜訪 Hidehiro Mizusawa 水澤英洋教授時，請益有關脊髓小腦共濟失調 (Spinocerebellar ataxia) 的臨床鑑別診斷，基因型確認實驗方法，這些病案皆集中在水澤英洋教授的治療群中內，而各種基因型的確認實驗皆可執行，實在教佩服。以往談到脊髓小腦共濟失調的治療結果，總是令人挫折，不過，令人鼓舞的，據水澤英洋教授的研究，適當的復健治療，可改善患者的失協現象並延遲其變壞。接下來幾天便帶我看了一些病人，觀察他們復健的情況，並且作了一些回顧追蹤的個案研究。

最後兩天，水澤英洋教授帶我參觀了位於醫院旁的統合性腦影像中心 (Integrative Brain Imaging Center) 及國立認知行為治療及研究中心 (National Center for Cognitive Behavior Therapy and Research)。在該處，看見各種貴重儀器，如核磁共振儀 (magnetic resonance image, MRI)、正子掃描儀 (positron emission tomography, PET)，腦磁波圖 (magnetic encephalography, MEG)，近紅外線頻普圖 (Near-infrared spectroscopy, NIRS) 的整合技術，和大型動物的實驗研究室，各單位的空間及設備，著實令人羨慕。

在國立精神神經醫療研究中心 (NCNP) 進修期間，我們討論到一些神經感染及免疫的問題，Interleukin 所扮演的角色，而我與清大生

科所合作的研究計劃正是與 Interleukin-6 的功能有關，可作為日後共同合作研究的橋樑，而明年的世界庫賈氏病研究年會將在日本國立精神神經醫療研究中心（NCNP）舉行，水澤英洋教授已邀約我參加，也希望我能停留一段較長的時間。這次進修，收穫良多。

參、心得

這次到東大及日本國立精神神經醫療研究中心進修，是兩種不同的體驗。東京大學醫學部附屬病院是一所臨床醫療中心，以臨床診斷，治療病人為目的，偏重臨床服務。與國內的醫學中心，如臺大、榮總、長庚等中心的規模相約，臨床服務能力也差不多，只是醫師人數 在國內醫院較少，而且服務量較大。

至於日本國立精神神經醫療研究中心則是一所臨床與基礎研究並重的機構，而且研究單位設備完善，雖然病床約只有約 500 床，但他們對每個病例都很用心，除了提供照顧外，還需具有研究精神。就如同他們所說：此中心的任務，是找出病因，建立治療方法，發展照顧 模式及提昇基礎研究 (The missions of the national center are to investigate the cause of diseases yet to be elucidated, to establish the treatment method, and to develop a model medical care. Advancing the basic researches required for promoting the researches is also included in its missions.)。

在進修期間，我發覺日本與國內不同的，在神經科住院病患中，國內是以腦中風為主，佔 7-8 成，但反觀日本神經科住院病患約 4-5 成，其他則多為退化性神經疾病或感染、免疫相關疾病。曾跟教授請教此結果，原來腦中風的研究是在國立循環器病研究中心 (National Cerebral and Cardiovascular Center) 進行的。近期腦血管疾病治療的發展，尤其是侵入性技術如導管，支架技巧，心臟科醫師的經驗遠比神經科醫師多，所以對急性腦血管疾病有興趣的神經科醫師 要多學習。但反之，只對於退化性疾病或其他非血管性有興趣的醫師，能否只專注在其興趣上？以目前的醫療環境，恐怕是無法辦到的。

在這次的進修中，我學到了深腦刺激儀器的監測調整技巧，也看見臨床與基礎結合的效果，而基礎研究能力，正是競爭力的培養，需要大家努力，經費充裕，設備完整在行。不過，在研究環境不足的情況下，交流是很重要的。

肆、建議事項

此次出國進修之建議事項，有下列二點：

- 一、日本對研究單位的整合能力，如臨床與基礎研究單位的結合值得借鏡。
- 二、此次於日本國立神經精神研究中心進修，對其於服務病人品質及醫療設備有完善規劃，也推薦國內對基礎研究有興趣的神經科及精神科醫師前往進修。

附錄



東京大學校門



東京大學醫學院



東京大學



國立精神神經醫療研究中心



國立精神神經醫療研究中心



國立精神神經醫療研究中心病院



日本國立精神神經醫療研究中心病院與水澤英洋院長合照



國立精神神經醫療研究中心統合腦影像中心