

出國報告（出國類別：進修）

## 腦庫與神經退化疾病之病理研究

服務機關：國立臺灣大學醫學院附設醫院

姓名職稱：張克平醫師

派赴國家：美國

出國期間：110年12月20日至112年12月19日

報告日期：113年2月15日

## 摘要

臺灣在病友團體的多年呼籲下，終於在臺大醫學院規劃設立臺灣的第一個腦庫，由於腦庫需要由神經病理醫師進行腦組織的處理、診斷以及進行研究，因此在臺大的安排下，於 2021 年 12 月 20 日至 2023 年 12 月 19 日在美國馬里蘭州巴爾的摩市約翰霍普金斯大學醫學院病理部神經病理部門及其附設的腦庫進行為期兩年的進修。進修內容主要包含學習神經病理診斷、腦庫的運作及神經退化疾病的研究三部分。其中神經病理診斷包含了完整的神經病理診斷訓練，包括病理解剖的神經病理診斷、法醫神經病理診斷及神經腫瘤的最新診斷方法。進修期間也進行了多個神經病理研究，學習到很多最尖端的實驗方法。

# 目次

壹、目的.....	1
貳、過程.....	2
一、進修機關介紹.....	2
二、進修內容.....	2
(一) 神經病理診斷.....	2
(二) 腦庫的運作.....	4
(三) 神經病理研究.....	5
參、心得.....	6
肆、建議事項.....	7
伍、參考資料.....	9

## 本文

### 壹、目的

此次出國進修是到美國約翰霍普金斯大學醫學院病理部神經病理部門及其附設的腦庫，學習腦庫的運作、神經病理診斷及進行神經退化疾病的病理研究。

隨著人類平均壽命的延長，腦神經退化疾病盛行率越來越高，逐漸的成為不容忽視的社會負擔。目前人類對大多數的神經退化疾病的致病機轉都還沒有清楚了解，也還未有很有效的治療方法，因此研究這些疾病是醫學研究上的重要課題。由於人類疾病的研究需要使用人體的組織，人體其他的器官可以由開刀取下的組織來進行研究，但是人腦除了腫瘤疾病能經由開刀取得以外，其他大多數疾病或是正常的神經組織研究，都必須透過死後解剖才有可能取得，因此歐美國家成立腦庫收集人腦組織，提供研究者所需研究的人腦組織。臺灣長期以來由於沒有腦庫，因此神經科學的研究大都使用細胞及小鼠，無法真正研究人腦。且由於沒有死後解剖，臺灣的神經退化疾病患者都只有臨床診斷，而沒有病理診斷。因此，成立腦庫以後，收集病人死後的腦組織，不只能提供研究所需的檢體，更能對腦神經退化疾病進行詳細的病理檢查與診斷，對於臨床醫師在診斷與治療的學習會有很大的幫助。因此出國進修的目的是學習神經疾病的病理診斷、腦庫的運作、以及利用國外的腦庫的腦組織進行腦神經退化疾病的病理研究。將來回國後將負責腦庫的運作，提供腦神經組織給所有臺灣的研究者，成為臺灣腦神經科學研究的一個重要平台，並進行臺灣本土的神經疾病病理研究。

## 貳、過程

### 一、進修機構介紹

約翰霍普金斯大學醫學院位於美國巴爾的摩市區，其神經病理部門主要分布在醫學院的三棟建築中。目前神經病理部門有十位教授，其中有六位是神經病理醫師。約翰霍普金斯大學神經病理部門在 1971 年由 Donald Price 教授創立，而後他也建立了阿茲海默症研究中心及腦庫，並建立了對於阿茲海默症、帕金森症、脊萎縮側索硬化症等疾病的神經病理研究，使約翰霍普金斯大學成為世界知名的神經病理學研究中心之一。現今在此的多名教授皆為 Price 教授的學生，包含本人的指導教授 Troncoso 教授。而約翰霍普金斯大學的神經病理部一直到了 1993 年在 Burger 教授加入團隊以後，才開始有進行神經腫瘤的診斷工作，發展較晚。也因此約翰霍普金斯大學的神經病理部門不管是研究或是臨床服務，都是以病理解剖的神經病理及神經退化疾病為重點。由於進修的重點是神經病理診斷、神經退化疾病的病理及腦庫運作，因此約翰霍普金斯大學神經病理部門是進修的最佳選擇。

### 二、進修內容

進修的內容大致上可以分為神經病理診斷、腦庫的運作與管理以及神經病理實驗三個部分。

#### (一) 神經病理診斷

神經病理的診斷部分，主要以病理解剖及法醫神經病理診斷為主，與在臺灣的大多數醫院內的工作有很大的不同。在進修的過程體會到以前的神經病理訓練和經驗其實對於神經病理的了解是非常的局限。在臺灣除了腫瘤以外，由於現在病理解剖案例很少，其他神經系統疾病很少有機會學習到。相較於國內目前已經越來越少病人接受病理解剖，甚至在許多醫學中心已經完全沒有在進行解剖，在美國病理解剖仍然是非常的盛行。約翰霍普金斯大學目前每年有 250 到 310 個以上的病理解剖，大約是醫院過世病人中五分之一的病人會接受病理解剖。雖然現在臨床診斷及檢查的工具已經非常進步，但是仍然有不少的案例會在解剖後發現跟臨床完全不同的疾病。透過病理解剖，可以解答許多臨床醫師在照顧病人時未解的問題，這也是病理解剖仍然在約翰霍普金斯大學醫院很盛行的原因。而本人在進修最開始半年的工作與醫院內輪值到解剖神經病理的臨床研究員的工作類似，必須到解剖室進行切腦和腦組織巨觀的檢查，病理

玻片出來後進行閱片、報告撰寫，及對病理住院醫師教學。

解剖神經病理的診斷，還有很重要的一部分是法醫神經病理。本人的指導教授 Troncoso 教授是馬里蘭州主任法醫辦公室的神經病理諮詢專家，進修的這兩年期間內，每星期三會跟教授到馬里蘭州主任法醫辦公室進行法醫神經病理的診斷。馬里蘭州整個州的法醫解剖案件都會送到主任法醫辦公室進行解剖，一年大約七千多件，其中大約有 5%到 10%的案件可能有神經系統相關的問題，法醫會將這些個案的腦及脊髓交給神經病理醫師來診斷。每星期到主任法醫辦公室後，會開始進行切腦和巨觀檢查，將每個腦的病理變化及診斷記錄下來，再由 Troncoso 教授確認診斷及發報告。因為每星期會進行大約十顆腦的診斷，因此在兩年的進修中已經累積了相當大量的案例經驗。其中一個特殊案例已發表成案例報告(J Forensic Sci. 2024 Jan;69(1):337-340.)。在主任法醫辦公室處理的個案，常見的有腦挫傷、出血、中風、槍傷、酒精中毒、毒品等等，還有許多癲癇症、嬰幼兒猝死、感染、腦發育異常、腫瘤等等疾病。因此經由醫院的病理解剖以及法醫解剖，在進修的過程將神經病理的各個領域都很完整的學習到。

除了病理解剖和法醫神經病理以外，由於回到臺灣後還是需要負責醫院外科神經病理案例，有時間就會參加神經腫瘤的閱片及會議，精進神經腫瘤診斷的能力。神經腫瘤的診斷和腫瘤分類在近年來有非常大的改變，歐美國家目前已經相當依靠分子診斷。由於目前最新版的世界衛生組織的腫瘤分類，有許多腦瘤是以分子變化為診斷的必要條件，有一些腫瘤診斷的必要條件甚至要用到甲基化分析，無法單純用腫瘤型態和免疫染色就做出診斷。在美國使用次世代定序已經是每個腦瘤都必須要做的常規檢查，而一部分的腫瘤，例如小兒腦瘤等等，使用甲基化分析也是必要的診斷項目。因此現今的神經病理醫師在診斷腦瘤時，要整合腫瘤形態、免疫染色、次世代定序及甲基化分析的報告，做出最後的診斷，和傳統病理診斷依靠形態學和免疫染色的思考模式有很大的不同。由於次世代定序和甲基化報告都需要時間等待，因此神經病理醫師發出的第一份病理報告時常會是描述性診斷，等到分子檢查的結果以後才会有最後的病理診斷。

在神經腫瘤的診斷上，近年來最重要的發展就是利用腫瘤的去氧核糖核酸甲基化分析幫助診斷。目前神經腫瘤的甲基化分析的發展以德國海德堡的德國

癌症研究中心以及美國的國家衛生院為世界上兩個最領先的團隊。在進修期間，每星期都會參加由美國國家衛生院主持的甲基化會議，會議中會討論近期甲基化分析較特殊的案例，也有不少是最新發現的腫瘤種類或是還無法分類的腫瘤。因此每星期透過會議可以學習到神經腫瘤的最新知識。

## (二) 腦庫的運作

腦庫的運作是本人進修的一個重點。約翰霍普金斯大學的腦庫設於神經病理部門內，同時是美國國家衛生院所設立的阿茲海默症研究中心的一部分。腦庫的運作包含腦庫的行政工作、切腦與儲存、診斷、報告撰寫、和其他使用腦庫組織的實驗室的開會討論、取得腦組織及進行實驗。在腦庫的運作上，最重要的一部分就是如何使運用珍貴的人腦組織來進行好的研究，因此與其他要使用腦組織的實驗室之間的討論非常重要。由於其他實驗室的研究人員不一定對於人腦的結構及神經病理有很深的了解，通常需要由腦庫的神經病理醫師提供專業的協助。因此大部分的實驗室要申請組織前都會和腦庫開會討論實驗內容，由腦庫建議他們適合使用的檢體疾病種類、腦區，實驗方法，及可以提供的組織大小、數量和種類等等，再開始進行組織處理及提供組織。本人在進修過程負責腦庫和幾個實驗室之間的研究合作，因此花很多時間在和其他實驗室研究人員開會討論實驗的內容，找到合適的檢體，準備及處理腦組織，及討論後續的研究結果。也透過這樣的過程，了解到現今各個實驗室所使用的各種最新的實驗方法，以及如何幫他們準備所需要的檢體。這樣的腦庫運作方式可以確保珍貴的人腦組織被最適當的利用，也能透過與研究者長時間的合作讓腦庫能更充分了解研究者真正需要哪些種類的組織進行研究。

腦庫另一個很重要的活動是跟各個研究中心開會討論，例如阿茲海默症研究中心、美國國家衛生院老化研究所、帕金森及運動疾患中心的臨床醫師及研究團隊召開臨床病例討論會，除了研究課題以外，很重要的是每個月定期的臨床病例討論會，討論近期進行解剖的長期追蹤的病患，經由仔細檢視病患的生前檢查資料，臨床醫師會做出臨床診斷，再與病理診斷做比對。由於很多案例的病理診斷會與臨床診斷有差別，透過這樣的討論，可以了解目前對於這些疾病的了解所不足的地方，並規劃未來的研究課題。

有關腦庫的詳細經驗分享，本人另於 2023 年 4 月撰文投稿於楓城新聞（淺談腦庫—約翰霍普金斯大學腦庫進修經驗分享。楓城新聞 357 期）

### (三) 神經病理研究

本人在進行過程中進行了幾個研究。第一個研究是由 Troncoso 教授、Wong 教授及 Ling 教授指導，利用腦庫收集的一個巴爾的摩老化縱貫研究所收集到的腦組織和個案生前資料進行分析 TDP-43 蛋白質病變在老化及失智症所扮演的角色。研究收集了三百多人的死後腦組織及生前資料，包含每年追蹤的各領域認知能力測試結果，透過免疫染色分析死後腦組織在幾個區域的 TDP-43 蛋白質病變，並用原位雜交的方法確認神經元有 TDP-43 病變所造成的核醣核酸剪接錯誤，以及製造出新的免疫抗體針對有問題的蛋白質，用螢光染色找出有問題的細胞。這個研究發現一部分個案有早期的病理變化，出現 TDP-43 病變會造成的核醣核酸剪接的問題，相較以往其他研究只能找出較晚期的病變，這些早期病變大約早十年的時間就已經出現，建立了對於失智症的病理機轉的新的觀念。這個研究目前已經發表(*Acta Neuropathol.* 2023 Dec 22;147(1):4.)。第二個研究是由 Troncoso 教授指導，研究額顳葉失智症中的匹克氏症在外側膝狀體的病理變化，與其他額顳葉失智症的比較，匹克氏症在其他視丘腦核的病變和其他額顳葉失智症並沒有明顯差別，但是在外側膝核則有明顯較少的病變，顯示不同的澇蛋白的異構體在不同腦區的神經元有易受性的差異，以及傳統對澇蛋白的擴散理論可能不正確。此研究發現目前已經投稿被雜誌接受。第三個研究是由 Nauen 教授及 Worley 教授指導，研究一個突觸分子神經元五聚環蛋白-2 在失智症的變化，以及在人類海馬迴的獨特角色。這個研究目前仍然在完成最後的階段。第四個研究是在 Ho 教授的指導下進行糖尿病的周邊神經病變的機轉研究。此研究使用小鼠模型，研究白血球介素 17 在糖尿病小鼠的角色。此研究目前尚未完成，由實驗室的其他同事繼續進行。

## 參、心得

本次進修的最主要目的為腦庫及其相關研究和神經病理診斷。進修過程中了解到腦庫對整個約翰霍普金斯大學的神經科學研究發展扮演著相當重要的角色。在約翰霍普金斯大學許多神經科學相關的實驗室都和腦庫有長久密切的合作，多數重要的研究都是與腦庫合作之下所完成。可以說是一個好的腦庫讓整個神經科學領域都有很好的發展。期待未來臺灣腦庫也能在臺灣扮演類似的角色。然而腦庫要有很好的腦組織收集，除了要有大量的腦組織收集，還要配合長期生前追蹤的研究，收集到的腦組織才有完整的生前檢查資料，且如此才有機會收集到正常人的腦。因此未來臺灣腦庫也應該要建立類似於巴爾的摩老化縱貫研究的長期追蹤研究，才能讓臺灣腦庫成為臺灣人的腦神經科學資源和研究中心。

臺灣的神經病理醫師主要專注於神經腫瘤的診斷工作。然而，此次進修讓我發現在美國許多神經病理醫師的工作主要是在非腫瘤性疾病，例如許多神經病理醫師專注於神經退化疾病。法醫神經病理的領域，在國內更是從來沒有聽過，在進修前其實很難想像到神經病理的領域是如此的寬廣。臺灣長久以來並未對這些領域給予足夠的重視。不僅醫學系的課程缺乏這些疾病的病理教學，而且由於解剖案例有限，臨床醫師也很難透過病理解剖了解這些疾病的生前臨床診斷的正確率有多高。希望未來透過臺灣腦庫的建立，能逐漸地讓這些方面得到重視。

雖然本次進修的最主目的是學習臺灣腦庫未來所需的運作以及神經病理診斷知識，但是兩年的進修期間發現臺灣在神經病理的許多方面都有需要提升的地方，例如神經腫瘤的診斷，現今臺灣還沒有常規使用次世代定序及甲基化分析，造成許多腫瘤無法有確切診斷。未來應要建立臺灣的神經腫瘤分子診斷的平台，提升臺灣的醫療品質。另外，美國的法醫系統有法醫神經病理專家提供諮詢，也是未來臺灣可以建立的制度。腦庫的建置是為了未來長久臺灣人的腦神經科學研究，可能要十年二十年後才能看到初期成果，然而這些其他項目如果能盡快實行，能更快速幫助到臺灣民眾，增進臺灣民眾的健康福祉。

#### 肆、建議事項

- 一、腦庫的運作需要有許多專業人員，包含解剖團隊、神經病理醫師、醫檢師等等，人員的培養並不容易，且由於腦庫的運作必須 24 小時隨時有人待命，需要的人力較多。臺灣腦庫如果要能長久穩定運作，應配置專職的神經病理醫師及醫檢師。因此希望臺大或政府相關單位能提供臺灣腦庫需要的人力及預算。
- 二、比較美國幾個不同的腦庫，可以發現附屬於醫院神經病理部門及由神經病理醫師主持的腦庫通常都有較好的成效。由於腦庫的運作和病理部需要密切配合，腦庫所需的專業人員大多需要經過病理訓練，因此腦庫由病理部經營，對於腦庫的長久運作才能有保障。由於臺灣腦庫目前設於臺大醫學院，由臺大醫學院病理科來管理，應該較為適合。
- 三、在醫學的進步之下，疾病的種類以及診斷方式日新月異，一個病理醫師不可能對所有器官的疾病都有深入的了解，因此需要有多專科的制度。此次進修發現在約翰霍普金斯大學醫院的神經病理醫師之間都還有更細的分工，有些醫師只負責腫瘤診斷，有些醫師只負責解剖和法醫神經病理的診斷。臺灣每一間醫院的病理醫師人數不多，大多數醫院很難進實施次專科制度。台大醫院的病理醫師人數其實雖然無法跟美國的醫學中心相比，但仍然是國內最多的，應該是國內最有辦法完全實行次專科制度的醫院。次專科的制度不只是可以提升病人照顧的品質，也對於醫師的專業度能有幫助，希望這會是臺大未來的方向。
- 四、神經腫瘤的診斷現在非常依賴分子診斷，在美國大約十多年前開始大量使用次世代定序，目前已經成為神經腫瘤診斷的常規項目，而近幾年開始大量使用甲基化分析，診斷更為精準。國內目前由於健保尚未給付神經腫瘤診斷的次世代定序，病理診斷大多停留在免疫染色及單一基因的定序和螢光原位雜交，這些方式在美國病理醫師眼中已經是落後超過十多年的古老方式，且已經有多數腫瘤用這些方式已經無法診斷。如果臺灣要提升醫療品質，應該從診斷上就要跟上世界潮流，由健保給付神經腫瘤診斷所需的次世代定序和甲基化分析。

五、次世代定序變成病理診斷的一部分是未來的趨勢。在約翰霍普金斯大學醫院是由病理部內的分子病理部門執行次世代定序，由病理醫師負責次世代定序，能了解不同病理診斷的特殊需求以及能和診斷腫瘤的病理醫師有較好的溝通。台大醫院也應該由病理部分子實驗室發展腫瘤的次世代定序，提升腫瘤診斷品質。

六、臺灣目前沒有法醫神經病理的諮詢制度，可以學習美國的制度建立法醫神經病理諮詢制度，提升法醫診斷的品質。

## 伍、參考資料

Chang K, Ling JP, Redding-Ochoa J, An Y, Li L, Dean SA, Blanchard TG, Pylyukh T, Barrett A, Irwin KE, Moghekar A, Resnick SM, Wong PC, Troncoso JC. Loss of TDP-43 splicing repression occurs early in the aging population and is associated with Alzheimer's disease neuropathologic changes and cognitive decline. *Acta Neuropathol.* 2023 Dec 22;147(1):4. doi: 10.1007/s00401-023-02653-2. PMID: 38133681.

Chang K, Vincenti DM, Troncoso JC. Temporal lobe uncal herniation with contralateral superior cerebellar artery infarct. *J Forensic Sci.* 2024 Jan;69(1):337-340. doi: 10.1111/1556-4029.15382. Epub 2023 Sep 26. PMID: 37750494.

Irwin KE, Jasin P, Braunstein KE, Sinha IR, Garret MA, Bowden KD, Chang K, Troncoso JC, Moghekar A, Oh ES, Raitcheva D, Bartlett D, Miller T, Berry JD, Traynor BJ, Ling JP, Wong PC. A fluid biomarker reveals loss of TDP-43 splicing repression in presymptomatic ALS-FTD. *Nat Med.* 2024 Jan 26. doi: 10.1038/s41591-023-02788-5. Epub ahead of print. PMID: 38278991.

Troncoso, JC., Rubio, A., & Fowler, DR. (2010). Essential forensic neuropathology. Lippincott Williams & Wilkins.

張克平。淺談腦庫—約翰霍普金斯大學腦庫進修經驗分享。楓城新聞 357 期 2023 年 4 月。 <https://epaper.mc.ntu.edu.tw/view.php?v=357&pt=a&rn=357-11.pdf&rt=pdf>