

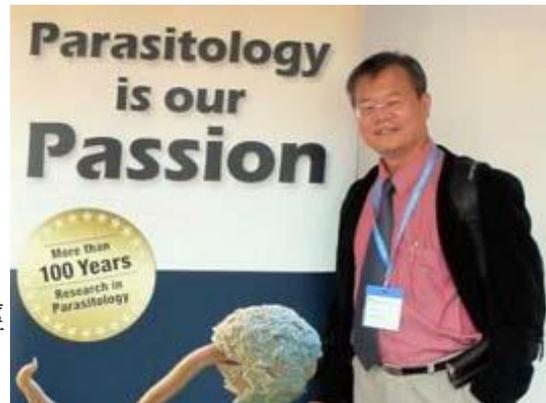
范家堃教授學術分享：犬蛔蟲幼蟲入侵腦部造成神經退化症發生的可能性探討



個人早於 2012 年 10 月接受「歐洲伴侶動物寄生蟲科學委員會」（ESCCAP）邀請，於「匈牙利布達佩斯」進行有關犬蛔蟲症（toxocarosis）的演講並發表論文〈Factors affecting disease manifestation of toxocarosis in humans: genetics and environment〉刊載於獸醫學領域 5% 內的期刊《Veterinary Parasitology》後，復於 2013 年 7 月 19 日收到美國《臨床微生物學評論》（Clinical Microbiology Reviews, CMR）主編 Prof. Young 的信件，表示對該篇犬蛔蟲症的研究論文深感興趣，並邀請個人是否能對有關犬蛔蟲症的研究撰寫更深入的綜述論文（review article）。

■腦犬蛔蟲症是否會發展為阿茲海默症等神經退化症相關假說

經個人提出欲對有關腦犬蛔蟲症（cerebral toxocarosis, CT）是否會悄悄地發展至神經退化症如阿茲海默症（Alzheimer's disease, AD）的可能假說進行相關論述後，CMR 即要求先提出論文內容大綱，經編輯委員會議同意後，隨即積極著手進行相關文獻搜尋、論文研讀與分析，並在論



文中加入個人的國科會計畫的部分成果（NSC 99-2628-B-038-001-MY3），歷經約 1 年（2014 年 7 月 14 日）完成論文草稿與所有架構後，邀請了愛爾蘭都柏林大學的好友 Prof. Holland、她的學生 Dr. Loxton 與 Dr. Barghouth 加入協助，Barghouth 當時（2010 年）是美國杜蘭大學（Tulane University）熱帶醫學研究所研究生，在個人實驗室進行 2 個月的暑期研究，取得碩士學位後轉而攻讀臨床醫學並於 2015 年畢業於斯蒂爾健康科學大學（A.T. Still University School of Osteopathic Medicine in Arizona）現為實習醫師；再歷經約 8 個月、4 次來往回覆及 5 位審查者的意見後，終於在 2015 年 4 月 17 日接到論文被接受刊載的通知，肯定了此具挑戰性的假說。

【圖：范家堃教授 2012 年受邀參加「歐洲伴侶動物寄生蟲科學委員會」演講】

本綜述論文重點略述如後：犬蛔蟲（*Toxocara canis*）是一種人畜共通的寄生蟲（zoonotic parasite），犬或貓科動物為其最終宿主（final host），寄生於犬貓小腸的雌性蛔蟲經與雄蟲交配後，一次可產出數 10 萬顆的蟲卵，可隨患犬或貓的糞便排出體外污染食物、水源與泥土；另外包括其他動物如小鼠與人類皆屬於犬蛔蟲的保幼宿主（paratenic host），幼蟲無法於此類宿主體內發育至成蟲，此類保幼宿主若含幼蟲亦可具傳染性。

當人類不慎食入受犬蛔蟲卵污染的食物、水源、泥土，或內含犬蛔蟲幼蟲的動物肉類、內臟，或接觸沾有蟲卵的狗貓體毛、舌頭，可能因而受到感染。目前不論先進國家或臺灣地區養狗或貓作為寵物、伴侶動物的民眾非常多，甚至開發中國家的狗或貓數量亦非常龐大，故畜主本身或其他民眾可能已暴露於被犬蛔蟲感染的風險而不自知，當誤食入犬蛔蟲蟲卵，幼蟲可自蟲卵出來而被釋放至小腸中，但是因為幼蟲無法於保幼宿主如人類的小腸中發育為成蟲，入侵的幼蟲會隨著血液循環至人體內各器官中亂竄，因而造成所謂的內臟幼蟲移行症（visceral larva migrans, VLM）；若移行至眼睛，會導致眼球犬蛔蟲症（ocular toxocariasis, OT），若侵犯視網膜可能導致失明；若幼蟲侵犯至腦部或脊髓，會導致神經性犬蛔蟲症（neurotoxocariasis, NT），引起中樞神經系統의各種病變。

由於犬蛔蟲在人體並無法發育成為成蟲，會以幼蟲的型態存活，故臨床檢驗上無法藉由一般傳統檢驗糞便查察是否出現蟲卵的方法作為診斷。要檢查人體是否受犬蛔蟲感染，目前包括美國疾病預防控制中心（Centers for Disease Control and Prevention, CDC）最常使用的方法，是利用犬蛔蟲幼蟲的排泌性抗原（TcES）或重組蛋白（rTcES）作為診斷性抗原的「酶聯免疫吸附試驗」（ELISA）或「西方墨點法」（WB）的免疫學方法，以檢測是否血清中出現抗 TcES 的免疫球蛋白 G（IgG 抗體），當以 WB 偵測到血清 IgG 抗體能識別分子量介於 24~35 kDa 的 TcES 而與犬蛔蟲感染具高度相關的特異性片段時，可確診為曾受犬蛔蟲感染，而其敏感性與特異性皆可達 95% 以上；對 OT 或 NT 而言，若能在患者的眼球液或腦脊髓液（cerebrospinal fluid, CSF）中檢測到 IgG 抗體的存在，也可以作為輔助診斷，當然配合影像醫學的診斷更可有利於提高檢出率。

■■犬蛔蟲幼蟲可於靈長類動物體內或腦內存活至少 10 年

個人從 PubMed 檢索自 1985 年至 2014 年有關 OT 的病例報告，發現約有 377 例且病例多數分佈在法國、巴西、日本與美國，而在 2014 年美國 CDC 也針對威脅美國民眾健康的所謂本土 5 大種類的「被忽視的寄生蟲感染」（Neglected Parasitic Infections, NPIs）提出警示，並列入首要的公共衛生防疫政策之一，其中即包括「犬蛔蟲症」，因 OT 每年造成至少 70 位美國民眾導致失明的憾事，其中又以孩童占多數；而移行至中樞神經系統（CNS）包括脊椎和腦部引起 NT 的病例分別為 61 例與 25 例，兩類病患以成年人為主且年齡相似約為 41.3 歲，男性與女性患者年齡亦相近。

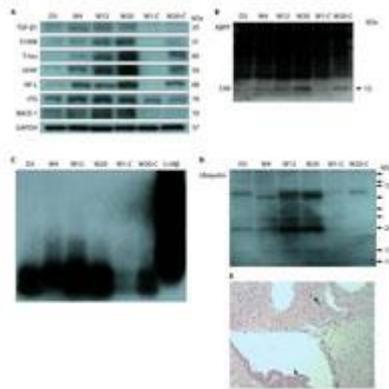
由於犬蛔蟲在人體並無法發育成為成蟲，會以幼蟲的型態存活，故臨床檢驗上無法藉由一般傳統檢查糞便檢查是否出現蟲卵的方法作為診斷。要檢查人體是否受犬蛔蟲感染，目前包括美國疾病預防控制中心（Centers for Disease Control and Prevention, CDC）最常使用的方法，是利用犬蛔蟲幼蟲的排泌性抗原（TcES）或重組蛋白（rTcES）作為診斷性抗原的「酶聯免疫吸附試驗」（ELISA）或「西方墨點法」（WB）的免疫學方法，以檢測是否血清中出現抗 TcES 的免疫球蛋白 G（IgG 抗體），當以 WB 偵測到血清 IgG 抗體能識別分子量介於 24~35 kDa 的 TcES 而與犬

蛔蟲感染具高度相關的特異性片段時，可確診為曾受犬蛔蟲感染，而其敏感性與特異性皆可達 95%；對 OT 或 NT 而言，若能在患者的眼球液或腦脊髓液

（cerebrospinal fluid, CSF）中檢測到 IgG 抗體的存在，也可以作為輔助診斷，當然配合影像醫學的診斷更可有利的提高檢出率。

其中的 25 例腦部犬蛔蟲症（cerebral toxocariasis, CT）的病例數與相關臨床症狀包括：

- 1 例雙側硬膜下血腫和小蛛網膜下腔出血（Bilateral subdural hematoma and a small subarachnoid haemorrhage），
- 1 例腦膜神經根炎（Cerebral meningo- radiculitis），
- 1 例纖維性腦蛛網膜，
- 3 例認知障礙、錯亂或失憶（Cognitive impairments, confusion, or dementia），
- 4 例腦血管炎（Cerebral vasculitis），
- 5 例癲癇（epilepsy），
- 10 例嗜酸性球（腦膜）腦炎（eosinophilic meningoencephalitis）等。



大部分病患經以驅蟲藥 Albendazole 加以治療後，皆出現良好的預後反應。在臨床與動物的研究證據已發現：「Albendazole 相較其他驅蟲藥有明顯而較少的毒性副作用外，對於穿過血腦屏障（Blood brain barrier, BBB）至腦部神經系統也有較好的滲透效率，而對於入侵腦部或眼部的犬蛔蟲幼蟲證實有很好的殺滅效果」。【圖：犬蛔蟲幼蟲入侵小鼠第三腦室與造成腦犬蛔症神經退化相關生物標記顯著表現】

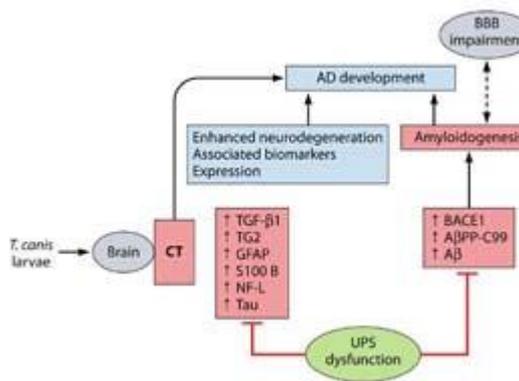
由於一般 CT 患者腦部被幼蟲入侵的數量太少，對腦部造成的傷害或症狀極輕微或完全沒有臨床症狀，故不容易被偵測出來；又據 Beaver（1969）以犬蛔蟲感染性蟲卵對靈長類大猩猩進行感染，經過 10 年後，進行解剖研究並以人工消化液分別對肝臟、肺部、肌肉與腦部進行幼蟲回收試驗，發現回收到的犬蛔蟲幼蟲仍是活的，表明犬蛔蟲幼蟲可於靈長類動物體內或腦內存活至少 10 年之久。

2003 年個人曾於體外將犬蛔蟲感染性受孕卵置於 2%福馬林液內，於 4°C 下保存長達約 14 個月後，將之感染 ICR 株鼯鼠，發現於感染 469 天（約 67 週）後，自鼯鼠腦部回收到的幼蟲仍見活潑地運動，顯示幼蟲仍是活的狀態。故從上述的研究證據顯示：「犬蛔蟲幼蟲確實可於保幼宿主動物體內存活相當長的時間」，是否曾經受過犬蛔蟲幼蟲入侵腦部感染的人類，其腦部幼蟲持續長期駐留於後，可漸漸導致神經退化的發生並不清楚。

■■德國臨床報告佐證 CT 發展為 AD 的相關假說

目前已有一篇德國的臨床報告指出：「一位 65 歲婦女感染犬蛔蟲導致 CT 後，發現神經退化症如記憶力與認知能力失常的病變，但經過 Albendazole 加以治療後，認知缺陷改善」。再者，不少的臨床流行病學研究表明，在一些神經退化症者如癲

癇 (seizure)、精神分裂症 (schizophrenia)、認知缺陷 (cognitive deficits)、特發性帕金森氏病 (idiopathic parkinson's disease) 與癡呆症 (dementia) 者，發現有較正常控制組顯著高的犬蛔蟲感染率；另在腦部感染犬蛔蟲導致上述類似神經退化症狀的動物實驗中也分別發現增強的發炎細胞激素 (proinflammatory cytokines) 表現或血腦屏蔽功能失調 (BBB dysfunction) 與減少/增強的多巴胺 (dopamine) 表現。



論文中亦加入作者於 2008 年的研究結果：「犬蛔蟲幼蟲入侵小鼠腦部後，的確會引致 Aβ PP 與神經退化相關蛋白如 TGF-β 1、S100B、GFAP、F-L、TG、Aβ PP 與 tau 的異常表現外，UPS 功能亦出現失調」

(BMC Infect Dis. 8:84, 2008)；最後論文中以個人在國科會的動物研究，來支持腦犬蛔蟲症 (CT) 可能會悄悄地發展至神經退化症如阿茲海默症 (AD) 的假說 (NSC 99-

2628-B-038-001-MY3)：「犬蛔蟲幼蟲入侵小鼠腦部導致 CT 後至第 20 週時，與 AD 相關的生物標記如 GFAP、T-tau、TGF-β 1、TG2、S100B、NF-L 的表現與同齡控制組相較有 2~4 倍的增加，而與類澱粉乙形蛋白 (β-amyloid, Aβ) 生成相關的 Aβ PP、BACE1、Aβ PP-C99 和 Aβ 42 與同齡控制組相較亦有 3~13 倍的增加，於此同時 UPS 功能於感染初期的第 3 天即出現異常，推論導致無法正常執行降解腦部的有毒蛋白外，同時亦發現 BBB 功能出現失調，使得上述毒性蛋白持續堆積於腦部，最後導致 CT 悄悄地發展至 AD」。儘管如此，對於犬蛔蟲入侵腦部造成上述神經退化症發生是否具有因果關係需要再進行深入縱向的研究可能才得以釐清。

(圖文/范家堃，醫學院醫學系分子寄生蟲暨熱帶疾病學科主任) 【圖：腦部犬蛔蟲症發展至阿茲海默症假說圖表】