

出國報告（國際會議發表論文）

未來醫學: 2017 美國神經學年會心得

服務機關：台北榮民總醫院神經內科/ 亞東紀念醫院神經內科

姓名職稱：李怡慧、林浚仁/ 唐志威 等主治醫師

派赴國家：美國波士頓

出國期間：2017.4.22~2017.4.29

報告日期：2017.6.1

報告摘要

美國神經學會年會強調醫療專業的新挑戰，提供新實証和新希望，最令人驚艷的莫過於是在嬰兒脊髓肌肉萎縮症成功的基因治療試驗。包括美國食品藥物管理局核准的第一個反義寡核苷酸藥物 Nusinersen，和腺病毒攜帶表達人類 SMN1 基因 (AVXS-101, scAAV9.CB.SMN)，兩種治療方法都觀察到自然病程中未曾看過的、改善的嬰兒動作發展的力氣！另外，次世代基因定序帶來了一波精準醫學的大浪！，儘管受試者極有興趣想了解自己基因的“命譜”，基因體定序的判讀經常發現和主訴無關的其他基因變異，或意外揭露其他疾病的風險，而更多時候發現基因變異和疾病的風險關聯並不明確，所以基因資料並不一定能提供診斷、或者轉化為醫療決策的實際行動，但醫生面對日益增加的基因診斷需求和伴隨的醫療糾紛，必需儘快擬定臨床使用的建議原則。血管性失智比退化性失智症容易早期診斷及治療。我們的研究探討嚴重 ($\geq 70\%$)、無症狀（無中風）頸動脈狹窄的最佳治療，尤其是發生輕度認知障礙的致病機制，和這類血管性認知障礙治療後的可逆性。林浚仁醫師等發表的“嚴重無症狀頸動脈狹窄之兩年預後：比較介入治療或積極藥物治療”，發現頸動脈支架擴張術加上最佳藥物治療有意義地增強了語言延遲回憶的表現、並且增加狹窄同側的大腦灌流和白質微結構連結的強度。我們另一項研究興趣是亞急性中風的上肢動作恢復、及新穎的非侵入性腦刺激的機制和效應。唐志威醫師等發表的“亞急性中風病人復健中施予雙腦經顱直流電刺激可調控雙側運動皮質”，發現雙側經顱直流電刺激可以同時調節雙側運動皮質的興奮性和大腦半球間的抑制性，並改變動作相關的腦波。本院具備先進的技術設備和跨領域人才，也許有引領醫療產業變革的潛力，而革新需要個人和團隊在某些風險高的領域共同付出很多的努力，包括獎勵年輕生力軍做長程的高技術性計畫，聯合其他研究中心合作的試驗資源等，獲得更強的臨床實證和影響力。

關鍵詞：血管性認知障礙；頸動脈狹窄；亞急性中風；經顱直流電刺激。

目錄

報告摘要	2
目的	4
與會過程	4
心得	6
建議事項	8

目的

美國神經學會 (American Academy of Neurology) 辦的年會是最喜歡參加的會議之一，每年的參加者約兩萬人，今年主辦單位將所有的課程節目、演講講義、和互動式演講中觀眾可以即時投票參與等功能，成功地結合手機行動通訊 APP，堪稱極成功的醫學會議典範！該學會的代表期刊是極具影響力的 Neurology，讀者遍及全球的神經科醫師和大學研究學者等。長達七天的會議讓人進修最新的神經學進展。除了分別有腦血管疾病、神經退化症、神經基因學、癲癇、失智症、神經自體免疫性發炎、周邊神經肌肉疾病等平行進行的討論會，每日還有半天的全體會議包括主要論壇 (Presidential plenary session)、熱門的臨床議題 (Contemporary clinical issues)、神經科學的新發現 (Frontiers in Neuroscience)、臨床試驗會議 (Clinical Trials Plenary Session)、爭議性的話題辯論 (Controversies in Neurology)、以及神經學年度回顧 (Neurology year in review) 等。大會每年求新求變，強調醫療專業的新挑戰，提供新實証和新希望，難怪讓接近 1/4 是非美國籍的與會學者，覺得非遠道來參加不可。我(左 2)和兩位陽明腦科學研究所的博士學生，本院林浚仁醫師(右 2 後)和亞東腦血管科主任唐志威醫師(右 3 前)，大概每兩年會一起參加這個跨次專科的神經學會，發表我們的新發現，並且和國際學者討論切磋，學習其他領域中的新進展，感受世界醫療的無國界。



與會過程

在熱門的臨床議題中，最令人驚艷的莫過於是在嬰兒脊髓肌肉萎縮症 (infantile spinal

muscular atrophy, SMA) 成功的基因治療試驗。這是一種遺傳性脊髓運動神經元的退化性疾病，病患會有四肢漸進式的無力，常見為體隱性遺傳、源自於第五對染色體上 SMN1 基因發生雙股突變或缺失，導致缺乏該基因轉譯的蛋白質及功能。這個疾病在表現程度還受到鄰近的 SMN2 基因影響，如果有 SMN2 的代償表現則會減輕症狀，所以臨床上依據發病的年紀和嚴重程度來區分表現亞型，第一型即在嬰兒出生後到六個月之間發病，屬於最嚴重而且進行最快的一型，這型的嬰兒不能發展正常坐/爬/站的力氣，大部分會在兩歲以前因為呼吸衰竭而死亡，所以是臨床試驗的主要對象。第二型和第三型屬於中間型、發病的時間分別在一歲前後，和一歲半到兩歲。第四型則是在成年後才發病，屬於症狀最輕的一型。目前成功的基因治療有兩種方法，第一種基因治療，是 2016 年美國食品藥物管理局核准的第一個反義寡核苷酸 (antisense oligonucleotide) 藥物 Nusinersen，它經過三期臨床試驗證實安全性和有效性，針對第一型嬰兒脊髓肌肉萎縮症在出生後、發病前依家族病史和基因診斷後，每 4 個月以脊髓穿刺注射 Nusinersen 來增加 SMN2 的基因表達 (splicing modulation); 第二種基因治療，是 Dr. Jerry Mendell 等以減毒腺病毒攜帶表達人類 SMN1 基因 (AVXS-101, scAAV9.CB.SMN)，大膽地完成了第一期臨床試驗、在嬰兒脊髓肌肉萎縮症體內增加了缺乏的 SMN1 蛋白，兩種治療方法後都觀察到自然病程中未曾看過的、改善的嬰兒動作發展的力氣!

WGS

另外，次世代基因定序 (next-generation sequencing) 也快速應用到了神經疾病的預測和診斷，藉由定序個體的細胞組織、和比對巨量的人類基因資料庫，這項技術帶來了一波**精準醫學**的大浪! 全基因定序的技術已經大幅提升對罕見遺傳性疾病的早期診斷，在許多醫學中心和基層的醫院診所都可以提供，目前每個檢體約兩千美金，但是未來是否會成為常規醫療的一環還很有爭議性。對複雜成因的癲癇、失智、中風、和惡性腦腫瘤等，全基因定序是否能幫助找出疾病的原因呢?。哈佛大學的研究團隊 Genomes2People Research Program 為了回答這個問題主導了兩項臨床研究: REVEAL STUDY (1999-2019) 分析正常老人和阿茲海默失智症的 APOE4 風險基因，MEDSEQ

PROJECT (2012-2017) 分析正常中年人和心臟病患的基因定序，並研究個人客製化的基因醫學 (personalized genomic medicine) 對醫療決策、人類行為、和經濟體系的實質影響。該團隊發現，儘管受試者極有興趣想了解自己基因的”命譜”，基因體定序的判讀經常發現和主訴無關的其他基因變異，有時可能意外揭露其他疾病的風險，而更多時候發現基因變異和疾病的風險關聯並不明確，所以基因資料並不一定能提供診斷、或者轉化為醫療決策的實際行動，但醫生面對日益增加的基因診斷需求和伴隨的醫療糾紛，必需儘快擬定臨床使用的建議原則。

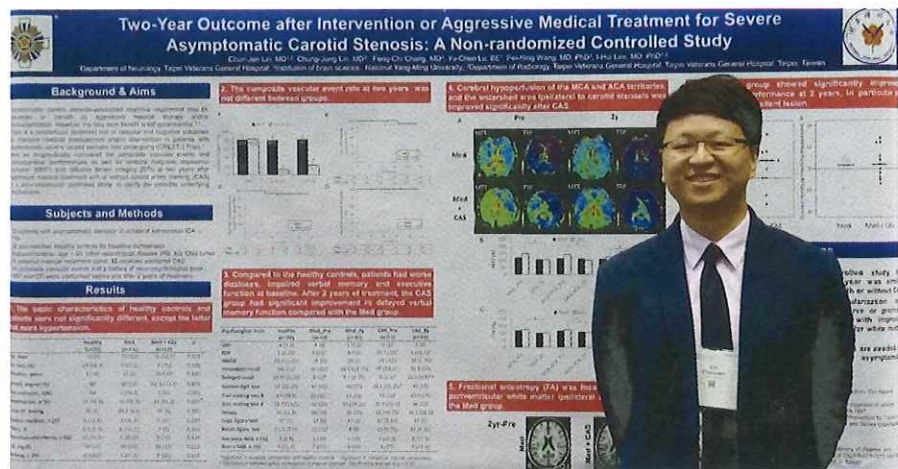
心得

腦血管科常遇到的一個問題有了新答案! 對於心房顫動又腦出血的病患，是否該繼續開立口服抗凝劑呢? 一項新的統合分析三篇觀察型研究 (RETRACE, MGH-ICH study, ERICH)，發現腦出血後重新使用抗凝血劑對預後的影響，不論是否為大腦皮質或非皮質部位出血，心房顫動的病患重新使用抗凝血劑會減少死亡率、未明顯增加腦出血、且減少缺血性腦中風和促進一年後的良好功能性預後 (modified Rankin Scale 0-3)。不過亞洲人的腦出血較西方白人多，亞洲人是否適用同樣的結論還待更多的證據說明。

歷年來在失智症的藥物治療試驗，證明失智症治療的唯一時機是早期、甚至症狀前、要能診斷治療。血管性失智比退化性失智症容易早期診斷及治療。我們的研究探討嚴重 ($\geq 70\%$)、無症狀 (無中風) 頸動脈狹窄的最佳治療，尤其是發生輕度認知障礙的致病機制，和這類血管性認知障礙治療後的可逆性。頸動脈狹窄相關的輕度認知障礙多源自慢性腦血流不足，微血栓，或白質微結構病變，和退化性失智症的 beta-amyloid 或 tau protein 沈積不同但是否有關仍不明確，我和林浚仁醫師等發表：“嚴重無症狀頸動脈狹窄之兩年預後：比較介入治療或積極藥物治療”，以非隨機的對照設計追蹤無中風、單側頸動脈狹窄 $\geq 70\%$ 的病人，比較頸動脈支架擴張

術加上最佳藥物治療(雙重抗血小板劑及控制所有血管危險因子)、和單獨使用最佳藥物治療的兩組病人於治療後兩年的中風發生率和認知功能的改變，並且分析腦血流及

功能性磁共振造影的變化。我們發現頸動脈支架擴張術加上最佳藥物治療有意義地增強了語言延遲回憶的表現、並且增

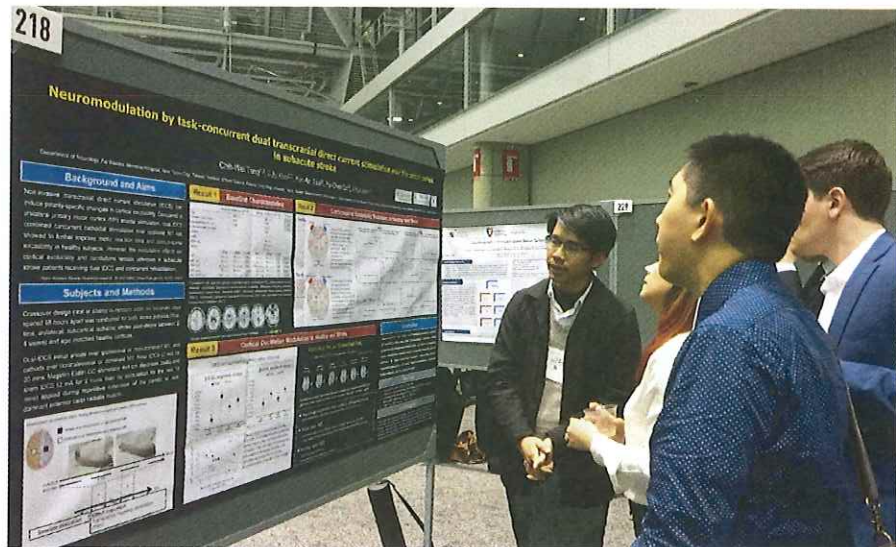


加狹窄同側的大腦灌流和白質微結構連結的強度。類似我們的對照試驗、如美國多中心的試驗 **CREST-2** 從 2014 推動至今還沒有發表結果，但採用大型客觀地隨機對照設計(1:1)，比較無中風頸動脈狹窄 $\geq 70\%$ 的病人接受頸動脈支架擴張術或頸動脈斑塊剝除術加上最佳的藥物治療、或單獨使用最佳的藥物治療後，預定追蹤四年的腦中風發生率和認知功能表現，觀察是否有組間差異。我們的研究比 CREST-2 開始的更早，功能性磁共振造影的評估技術更高，但是單一中心收入的病人數太少所以結果的證據力還不足，期待能在台灣凝聚多中心的臨床試驗聯盟，來勾勒代表亞洲台灣族群的腦血管疾病特徵。

早期復健是中風恢復的黃金時機，我們另一項研究興趣是亞急性中風(一週到一個月之間)的上肢動作恢復、及臨床第一/二期試驗新穎的非侵入性腦刺激的機制和效應。我和本院神經修復科郭奕如職能治療師、亞東醫院唐志威主任等發表的“亞急性中風病人復健中施予雙腦經顱直流電刺激可調控雙側運動皮質”，是前瞻性的隨機對照交叉試驗，探討亞急性中風病人接受單次經顱直流電刺激雙側運動皮質，並同時搭配復健，對運動皮質興奮性的調控。我們利用經顱磁刺激和腦磁圖，比較受試者在真、偽刺激後皮質脊髓路徑的興奮性和大腦半球間的抑制性、以及偏癱食指提舉時的腦波改變。相較於偽刺激，亞急性中風病人在陽極刺激損傷腦側的皮質

脊髓興奮性會增加，且該側傳出的皮質間抑制性增加；相反的，陰極刺激非損傷腦側的皮質脊髓興奮性則是下降，且從該側傳出的皮質間抑制性亦降低，持續效果至少三十分鐘。此外，真

刺激後，中風偏癱食指抬起時，損傷腦側運動皮質的腦波同步化振幅有明顯增加，並且與對側皮質抑制性相關。本研究結



果顯示，與復健同步的雙側經顱直流電刺激可以同時調節雙側運動皮質的興奮性和大腦半球間的抑制性，並改變動作相關的腦波，在控制了年齡、基準功能和運動誘發電位等變因之後，大腦半球間的抑制性比值可能預測刺激後損傷側運動誘發電位的變化量，可作為預測個體對經顱直流電刺激的反應指標。因為中風的個體差異性高，若能收錄更多中風的病患將會更具臨床參考價值。。

建議事項

急性腦缺血性中風的治療從 HERMES TRIAL (Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials)，統合性分析了五項大型的動脈內取栓研究 (MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME, EXTEND IA)，共 1287 名病患的個別數據，其中 653 名病患接受靜脈血栓溶解劑的常規治療，634 名病患接受額外的動脈內取栓術，證實動脈內取栓術對於前循環大血管阻塞造成的急性腦中風能有效降低中風三個月後的失能程度，即降低 modified Rankin Scale 一個等級，只需要治療 2.6 位病人(number needed to treat，需要被治療的病人數目)，便能讓其中一位病人達到治療之有益結果。本院的腦中風中風跨科部團隊，目前已建立黃金六~八小時內

動脈取栓的治療流程，期待能再提升中風三個月後達到功能獨立的比例(即 modified Rankin Scale 0-2)。本院具備先進的技術設備和跨領域人才，也許有引領醫療產業變革的潛力，但也因為總院的規模太大而削弱革新的動力，因為革新需要個人和團隊在某些風險高的領域共同付出很多的努力，但大型成熟的組織並不容易冒險。為了兼顧專業的營運和尋找革新的能量，恐怕需要不同系統性的經營投資，後者包括獎勵年輕生力軍做長程的高技術性計畫，聯合其他研究中心合作的試驗資源等，獲得更強的臨床實證和影響力。

