

出國報告（出國類別：開會）

參加阿茲海默氏症國際會議(AAIC2017)

服務機關：臺北榮民總醫院

姓名職稱：主治醫師傅中玲

派赴國家：英國倫敦

出國期間：2017年7月15日至2017年7月21日

報告日期：2017年7月28日

目次

一、目的	3
二、過程	3
三、心得	5
四、建議事項	5

摘要 (含關鍵字)

此次赴英國倫敦多參加 2017 年的阿茲海默氏症國際會議，這是每年一度失智症最大和最重要的國際會議。我們的論文被選為口頭報告，題目是「Summative effects of vascular risk factors on the progression of Alzheimer's disease」。

血管危險因子會增加阿茲海默氏症的風險，也和神經退化有關。目前的研究認為血管危險因子可能是經由腦中的類澱粉血管病變共同作用，影響營養物質的進出和類澱粉的清除。然而，血管危險因子和阿茲海默氏症疾病進展的關係目前仍不是十分清楚。我們假設於基礎時血管危險因子多的阿茲海默氏症患者，他的長期智能變化會比較快。

我們於台灣兩家醫學中心招募了 462 位阿茲海默氏症患者，並追蹤三年。所有病人都接受了臨床的評估和神經心理測驗，包括簡易智能測驗(MMSE)和臨床失智量表於一開始和每年追蹤時各測一次。我們將血管危險因子綜合成一個基準點時的血管危險因子指標，表示含有一個、兩個或是更多的血管危險因子，如冠狀動脈疾病、心律不整、高血壓、腦中風、糖尿病、肥胖、抽菸和缺乏運動。

這 462 阿茲海默氏症患者包括 241 男性和 221 女性，平均年齡是 79.7 ± 6.8 歲，平均教育是 9.7 ± 4.6 年。他們平均簡易智能測驗分數是 18.4 ± 5.5 分。我們用 mixed linear effects model 來預測簡易智能測驗分數三年變化的斜率，再校正年齡、教育、性別和 APOE $\epsilon 4$ 後，結果發現阿茲海默氏症患者有四個或以上血管危險因子比不到四個血管危險因子的病人更快變壞(slopes: -1.1 vs. -1.8 , $p = 0.006$)。我們分別分析 APOE $\epsilon 4$ carriers 有四個或以上血管危險因子也發現他們比比不到四個血管危險因子的病人更快變壞(slopes: -1.1 vs. -2.1 , $p = 0.01$) 但是 APOE $\epsilon 4$ non-carriers 則達不到統計顯著 (slopes: -1.1 vs. -1.6 , $p = 0.13$)。

多重的血管危險因子對於阿茲海默氏症的進展具有加成的效果，特別是那些戴有 APOE4 基因型的患者。

關鍵字：阿茲海默氏症、失智症、血管危險因子、APOE4 基因

一、目的

參加 2017 年阿茲海默氏症國際會議，和國際學者交流，並發表台灣阿茲海默氏症病人的臨床研究發現。

二、過程

我於 7 月 15 日晚間搭機到英國倫敦參加會議，抵達時已是晚上，第二天就開始會議。7 月 20 日中午會議結束，當天晚上就搭機回台灣，結束這五天的會議行程。

阿茲海默氏症國際會議是目前國際上最大的阿茲海默氏症會議，幾乎所有從事阿茲海默氏症研究的醫師或是學者都會與會，今年共有超過 5700 名學者、醫師、相關臨床及研究人員參加。阿茲海默氏症隨著人口的老化，已成為一重要的公共衛生和醫療議題。但是藥物的發展卻一直未能突破，這幾年的會議都是以診斷和生物標記為主，希望不久的將來於治療上能有突破。

此次會議由 7 月 16 日開始，共有四天半的會議，其中獲得很多的新知。之前有會前會，因為整體會議的時間太長，所以我沒有參加會前會，只參加會議。我將重要的部分報告如下：

(1). 生物標記(biomarker)研究

在今年的大會上，生物標記(biomarker)還是絕對的重點，自從 2011 年新的阿茲海默氏症診斷標準納入生物標記的觀念後，不論是類澱粉和 Tau 蛋白正子攝影或腦脊髓液生物標記的研究持續進展，會中也探討運用不同模式的生物標記(如:正子攝影加上核磁共振影像或是正子攝影加上腦脊髓液生物標記)來增加診斷的敏感度和特異度，此部分台灣已經落後太多。目前的研究高度推薦類澱粉正子攝影於阿茲海默氏症診斷，Oslo University Hospital Dr Nenad Bogdanovic 發現 50 位有記憶不好主訴的受試者，類澱粉正子攝影可以 100%正確幫忙診斷，而腦脊髓液檢查只有 88%，略遜一籌。Enrico Fantoni 作了類澱粉正子攝影於阿茲海默氏症診斷標準研究的 metaanalysis，發現 prescan 診斷 AD，類澱粉正子攝影陽性，後來 99%證實為 AD。Prescan 診斷 non-AD，類澱粉正子攝影陽性，後來 60%證實為 AD。Prescan 診斷 AD，類澱粉正子攝影陰性，後來 54%排除為 AD。目前 NIA-AA 提倡 AD 使用 ATN 分類系統，需要使用三種正子攝影，目前仍沒有獲得全球專家的認同。但是類澱粉正子攝影的廣泛使用已是趨勢。

會中也有研究提到腦脊髓液中 tTau/A β 42 或 pTau/A β 42 可以高度的預測類澱粉正子攝影陽性率，但是並非所有類澱粉正子攝影陽性的病患腦脊髓液中 A β 42 都會降低，也提到本來認為腦脊髓液中的 Tau 蛋白代表的是神經退化(neurodegeneration)，理論上

應該會隨著時間越來越高，但是在幾個 longitudinal biomarker study 中發現阿茲海默氏症病患經過幾年追蹤後腦脊髓液中的 Tau 蛋白反而下降，目前原因不明。另外除了傳統腦脊髓液中的生物標記(Tau、A β 42、pTau)之外，腦脊髓液中的 neurogranin、腦脊髓液和血液中的 neurofilament light chain 也有越來越多證據顯示和阿茲海默氏症相關。

(2). 代謝物組學(metabolomics) 研究

在周邊血液中的一些代謝物質，如：bile acids，發現和腦部的結構或代謝功能有一定之相關性。在神經免疫學部分也有一些報告認為神經或系統性的發炎可能是阿茲海默氏症非常早期的病理機轉，甚至早於類澱粉斑塊的出現，系統性的發炎變化可能是很重要的前驅步驟，這些研究的發現也許暗示阿茲海默氏症是一種全身性的疾病，並不是單純侷限在腦中。

(3). 基因相關研究

基因的研究還是一直持續發現新的 rare coding variants，如 PLCG2, ABI3, and TREM2，除了新的和阿茲海默氏症相關的基因之外，合併目前所知常見和罕見的 genetic variants 組合成 polygenic score 來增加診斷率、預測風險、或是疾病進展速度應是另一個未來個人化醫療的方向，根據我們之前的基因研究，台灣病人族群的基因分布和西方人不同，在這個部分也是很需要本土化的研究資料。我在會場中遇到 University of Pennsylvania Professor Li-San Wang 和 National Institute on Aging Genetics of Alzheimer's Disease (NIAGAD) Division of Neuroscience 的 program director Marilyn Miller，他們希望能將台灣我們目前收的 800 多位 AD 病人 sample 納入 International Genomics of Alzheimer's Project (IGAP)和 Alzheimer's Disease Genetic Consortium (ADGC)中。我也遇到新加坡大學的 Adeline Ng Su Lyn，她對於我們之前發表的 AD 病人 ABCA7 和 SORL1 基因文章很有興趣，希望能有進一步合作機會。

(4). 口頭論文報告

我們的論文被選為口頭報告，題目是「Summative effects of vascular risk factors on the progression of Alzheimer's disease」。

血管危險因子會增加阿茲海默氏症的風險，也和神經退化有關。目前的研究認為血管危險因子可能是經由腦中的類澱粉血管病變共同作用，影響營養物質的進出和類澱粉的清除。然而，血管危險因子和阿茲海默氏症疾病進展的關係目前仍不是十分清楚。我們假設於基礎時血管危險因子多的阿茲海默氏症患者，他的長期智能變化會比較快。

我們於台灣兩家醫學中心招募了 462 位阿茲海默氏症患者，並追蹤三年。所有病人都接受了臨床的評估和神經心理測驗，包括簡易智能測驗(MMSE)和臨床失智量表於一

開始和每年追蹤時各測一次。我們將血管危險因子綜合成一個基準點時的血管危險因子指標，表示含有一個、兩個或是更多的血管危險因子，如冠狀動脈疾病、心律不整、高血壓、腦中風、糖尿病、肥胖、抽菸和缺乏運動。

這 462 阿茲海默氏症患者包括 241 男性和 221 女性，平均年齡是 79.7 ± 6.8 歲，平均教育是 9.7 ± 4.6 年。他們平均簡易智能測驗分數是 18.4 ± 5.5 分。我們用 mixed linear effects model 來預測簡易智能測驗分數三年變化的斜率，再校正年齡、教育、性別和 APOE $\epsilon 4$ 後，結果發現阿茲海默氏症患者有四個或以上血管危險因子比不到四個血管危險因子的病人更快變壞(slopes: -1.1 vs. -1.8, $p = 0.006$)。我們分別分析 APOE $\epsilon 4$ carriers 有四個或以上血管危險因子也發現他們比比不到四個血管危險因子的病人更快變壞(slopes: -1.1 vs. -2.1, $p = 0.01$) 但是 APOE $\epsilon 4$ non-carriers 則達不到統計顯著 (slopes: -1.1 vs. -1.6, $p = 0.13$)。

多重的血管危險因子對於阿茲海默氏症的進展具有加成的效果，特別是那些戴有 APOE4 基因型的患者。

三、心得

因為每一種測量生物標記的方法都有不同的敏感度，在不同種族中測定的結果也會有所不同，台灣還是需要有自己的生物標記研究，才有辦法在台灣的病患族群上運用。國際合作是目前的趨勢，參加國際會議可以增加機會。

四、建議事項

- (1). amyloid PET 於本院才剛開始發展，而其他的 PET 可能會成為重要的神經科工具，我們應把握契機發展。正確的診斷分類對於研究十分重要。
- (2). 阿茲海默氏症的基因研究進一步深入探討，也希望有機會可以進行國際合作。
- (3). 此次會議發現幾項有潛力的周邊生物標記研究標的，希望可以於返國後整理來進行實驗。
- (4). 運用正子攝影或測定腦脊髓液生物標記皆需要一個完整的研究團隊整合臨床、影像、和實驗室。因為正子攝影所需要金額甚高，腦脊髓液生物標記應是我們可以發展的方向。

全文完