

出國報告（出國類別：開會）

參加第 14 屆阿茲海默氏症巴金森氏症國際會議
(AD/PD2019)

服務機關：臺北榮民總醫院

姓名職稱：傅中玲科主任

派赴國家：葡萄牙

出國期間：2019 年 3 月 23 日至 2019 年 4 月 1 日

報告日期：2019 年 4 月 8 日

摘要（含關鍵字）

此次赴葡萄牙里斯本開會，我的海報論文題目是「Reduction in grey matter volume in cognitive impairment may be associated with missing teeth」。我們的研究目的是探討有認知功能障礙與沒有認知功能障礙老年人因為牙齒缺損造成的相關的灰質體積 (GMV) 總量和區域變化。我們共招募 40 名老年的輕度認知功能障礙或阿爾茨海默病患者 (CI 組) 和 30 名性別和年齡匹配的健康對照組 (CON 組) 接受 T1 加權 MRI 掃描，簡短智能檢查 (MMSE) 和口腔功能評估，包括咀嚼性能 (MP) 和缺牙數 (NMT)。基於體素的形態測量 (VBM) 方法用於評估總體和區域 GMV，包括內側顳葉和運動相關區域。結果發現與 CON 組相比，CI 組 MP 較差，NMT 較大。牙齒缺失程度最高的亞組顯示出最低的 MMSE 分數。當控制總顳內體積和年齡時，在 CON 組中，MP 增加與運動前皮質中 GMV 增加相關，但在 CI 組中，NMT 增加與雙側初級運動皮層的區域 GMV 顯著相關。前運動皮質。在 CI 組中，而不是 CON 組，增加的 NMT 與左內側顳葉的總 GMV 和區域 GMV 的降低相關，包括左側海馬和左側海馬旁。我們的研究顯示較大程度的牙齒缺失與認知能力下降有關。牙齒缺失可能與認知受損的老年人內側顳葉的結構變化相關。AD/PD 的會議和 AAIC 相比關於基礎研究的部分比較多，五天會議十分紮實，收穫很多。

關鍵字：失智症、MRI、牙齒

目次

一、 目的	3
二、 過程	3
三、 心得	4
四、 建議事項	5

一、目的

參加 2019 年第 14 屆阿茲海默氏症巴金森氏症國際會議(AD/PD)，和國際學者交流，並發表台灣失智症的臨床研究發現。

二、過程

我於 3 月 22 日深夜搭機到葡萄牙里斯本參加會議，抵達時已是次日中午。這是我第一次到里斯本，同行的有長庚醫院的吳逸如醫師和台大醫院的林靜嫻醫師。參加這個會議的台灣醫師人數很多，我們組了一個小型旅行團，先安排了三天旅遊。葡萄牙的古蹟很多，物價不高，是個很適合旅遊的地方。我們住的旅館是 Corpo Santo Lisbon Historical Hotel，到開會地點須作電車或是計程車。因為計程車價錢不高，我們每天一起集合坐計程車去會場。旅館每天傍晚提供免費點心和酒，在這裡住了一周多，每天都很放鬆。

阿茲海默氏症國際會議(AAIC) 和 AD/PD 會議是目前國際上最大的兩個阿茲海默氏症會議，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，AAIC 每年約有接近 6000 名學者、醫師、相關臨床及研究人員參加。AD/PD2019 今年有 3864 人參加，來自 73 個不同國家。今年共有 75 場 symposium。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，出發前一天 Biogen 和 Eisai 公司攜手開發的 aducanumab 宣告失敗。這個藥物之前被寄予厚望，宣布失敗後，Biogen 公司股票大跌，amyloid hypothesis 也再度被質疑。從統計學的角度來看，過去 15 年關於阿茲海默症的研究，有 99% 都走入失敗，阿茲海默症藥物仍是製藥研究中的聖杯，更是失敗黑洞。包括禮來，阿斯特捷利康，羅氏，嬌生和輝瑞在內的許多大型製藥公司都投入了數十億美元在這個研究領域，同樣，他們也都被失敗和挫折所困擾。我這次參加了會議中一個由藥廠高層出席的 forum，Biogen 承諾會釋出 data 和學術界共享。藥廠也表示會開發其他機轉的藥物。阿茲海默氏症藥物發展真的難度非常高。

此次會議由 3 月 27 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：

TREM2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2)

TREM2 是我們最近幾年研究的主題，正好 plenary section 和 symposium 也都有 TREM2 的相關主題，可見 TREM2 是阿茲海默氏症研究的熱門題目。TREM2 會減弱發炎反應，促進吞噬作用，增加阿茲海默氏症得病機會，也和額顳葉失智症、漸凍人和巴金

森氏症相關。TREM2 KO 老鼠的 TSPO-PET 發炎反應會減少，amyloid seeding 也會減少。於 TREM2 變異的病人發現 microglia clustering 減少，需有 APOE 才會發病。在 DIAN study 發現 sTREM2 隨著年齡而增加，大約於發病前後五年增加，和 tau 成正相關，而和 Abeta 無關。CSF sTREM2 和認知功能相關，也和海馬回萎縮相關。目前有人嘗試 block ADAM10 讓 TREM2 不分解，作為一種治療方式。我也看到了有人用 TREM2 R47H induced microglial cell 證實會減少 Abeta uptake，這和我們正在進行的研究是一樣的，但是他和 ATP-dependent Ca response 有關。目前的 AD 藥物篩檢平台都是以 Abeta 和 tau 為主，TREM2 R47H induced microglial cell 可以加強以 glial cell 為主，可以開闢另一條途徑，也許有機會解決目前的困境。

Blood based biomarkers

GFAP (glial fibrillary acidic protein) 和阿茲海默氏症 disease progression 有關。SIRT1 也許有機會作為 diagnostic biomarker。

Sex-related differences in factors

近幾年的 AD 會議一直在討論 Alzheimer disease (AD) 的 sex difference，此次也有一篇相關的論文。Swedish Alzheimer Treatment Study (SATS) 評估臨床長期例行使用 ChEI 藥物治療，三年前瞻開放 nonrandomized 多中心研究，病人為臨床診斷為 probable or possible AD，一共招募 1021 位輕到中度病人(367 位男性和 654 位女性)，MMSE 分數 10-26 分，20 年的追蹤後 346 位男性(94%)和 620 位女性(95%)死亡。女性 APOE4 比例比較高 (57% Vs 46%)，獨居的比例也比較高 (46% vs 15%)，教育程度較低 (9.2 ± 2.3 vs 9.9 ± 2.9)，baseline IADL 分數較好 (15.5 ± 5.4 vs 16.7 ± 5.4)。女性較少使用糖尿病藥物和止痛藥，較常使用甲狀腺藥物，女性荷爾蒙、抗憂鬱藥物和安眠藥。使用 ACEI 後男性平均存活 5.9 年，女性 7.2 年。男女的死亡預測模式不同。糖尿病縮短女性 17 個月壽命。

我在 3 月 29-30 日發表壁報論文展示，題目是「Reduction in grey matter volume in cognitive impairment may be associated with missing teeth」。我們的研究目的是探討有認知功能障礙與沒有認知功能障礙老年人因為牙齒缺損造成的相關的灰質體積 (GMV) 總量和區域變化。我們共招募 40 名老年的輕度認知功能障礙或阿爾茨海默病患者 (CI 組) 和 30 名性別和年齡匹配的健康對照組 (CON 組) 接受 T1 加權 MRI 掃描，簡短智能檢查 (MMSE) 和口腔功能評估，包括咀嚼性能 (MP) 和缺牙數 (NMT)。基於體素的形態測量 (VBM) 方法用於評估總體和區域 GMV，包括內側顳葉和運動相關區域。結果發現與 CON 組相比，CI 組 MP 較差，NMT 較大。牙齒缺失程度最高的亞組顯示出最低的 MMSE 分數。當控制總顳內體積和年齡時，在 CON 組中，MP 增加與運動

前皮質中 GMV 增加相關，但在 CI 組中，NMT 增加與雙側初級運動皮層的區域 GMV 顯著相關。前運動皮質。在 CI 組中，而不是 CON 組，增加的 NMT 與左內側顳葉的總 GMV 和區域 GMV 的降低相關，包括左側海馬和左側海馬旁。我們的研究顯示較大程度的牙齒缺失與認知能力下降有關。牙齒缺失可能與認知受損的老年人內側顳葉的結構變化相關。

三、心得

1. 我們目前的研究主題 TREM2，blood-based biomarker 和 AD mortality analysis 都由此次會議與別人的交流獲得很大的進展，了解自己的不足之處，可以再做加強。也吸收不少新知，獲益良多。
2. 我們許多研究題目和國外類似，表示題目是熱門議題，需要加快腳步進行，也需盡快發表成果。

四、建議事項

1. 很多檢測經費都很昂貴，而國內的研究經費都很少，人力物力均不足，造成研究困難，應想辦法提高研究經費才能和國外學者競爭。

全文完

Reduction in grey matter volume in cognitive impairment may be associated with missing teeth

J.L. Fuh^{1,2}, C.S. Lin³, H.H. Lin³, S.W. Fann¹, W.J. Lee^{2,4}, M.L. Hsu³, S.J. Wang^{1,2},

¹Taipei Veterans General Hospital, Neurological Institute, Taipei, Taiwan.

²National Yang-Ming University, Faculty of Medicine, Taipei, Taiwan.

³National Yang-Ming University, Department of Dentistry- School of Dentistry, Taipei, Taiwan.

⁴Taichung Veterans General Hospital, Neurological Institute, Taichung, Taiwan.

INTRODUCTION

Evidence from clinical observation and animal experiments has suggested tooth loss as a potential risk factor for the declined cognitive functions. However, the underlying correlation between tooth loss, brain volume changes, and cognitive impairment, has not been fully elucidated. The current study aims to investigate the total and regional changes in grey matter volume associated with tooth loss, respectively in the older people with and without cognitive impairment (including amCI and AD).

Research hypotheses

(A) The structural change in the oral sensorimotor regions would be associated with tooth loss, which may indicate a general change due to the reduced chewing ability, irrespective of the cognitive status. (B) In contrast, if tooth loss is associated with cognitive impairment, one would expect a differential pattern of alterations: tooth loss would be associated with the structural alterations in the medial temporal lobe, preferentially in the patients with cognitive impairment, but not in the control group.

MATERIALS AND METHODS

Eighty-five middle-aged or older (>45 years of age) volunteers were recruited in the current study, including 43 patients with cognitive impairment and 42 cognitively healthy participants.

Clinical assessment

1. The number of missing teeth (NMT) and the status about wearing a denture were examined.
2. Masticatory performance (MP) was assessed using the colorimetric method with a piece of color-changeable chewing gum.
3. The number of functional tooth units (FTU) was assessed for quantifying the amount of posterior teeth occlusion.
4. Eichner index (EI) was used to classify the pattern of tooth loss.
5. Nutritional status was assessed using the Chinese version of the Mini-Nutritional Assessment (MNA).
6. Cognitive functions evaluation was assessed using the MMSE or the Chinese version of the Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI).

CONCLUSION & CLINICAL SIGNIFICANCE

Our findings revealed that tooth loss may be preferentially related to structural changes in the medial temporal lobe in the cognitively impaired older people. The findings highlight the importance of oral functional assessment in the older patients with cognitive impairment.

ACKNOWLEDGEMENTS

C-S Lin was funded by the Ministry of Science and Technology of Taiwan (MOST 103-2624-B-010-025-MY3 and MOST 105-2625-B-010-008-MY3). S-J Wang was funded by Academia Sinica of Taiwan (AS-SD-105-21). J-L Fuh was funded by the Ministry of Science and Technology of Taiwan (105-2625-B-010-008-MY3), 107-2221-E-002-003, Taipei Veterans General Hospital (V107C-032, V108C-113), the Brain Research Center, National Yang-Ming University from The Frontiers Areas Research Center Program within the framework of the Higher Education Sprout Project by the Ministry of Education (MOE) in Taiwan. This work was supported in part by the 3T MRI Core Facility at National Yang-Ming University.

MAJOR FINDINGS

(A) Compared to the CON group, the CI group showed a worse MP and a greater NMT. The subgroup with the greatest degree of missing teeth (i.e., Eichner Class C) showed the lowest MMSE score.

(B) Declined oral functions were associated with the changes in regional GMV: in the CON group, an increased MP was associated with an increased GMV in the premotor cortex; in the CI group, an increased NMT was associated with a decreased GMV in the motor-related area

(C) Tooth loss would be associated with the changes in GMV, preferentially in the patients with cognitive impairment: in the CI group, but not the CON group, an increased NMT was associated with both a decreased total GMV and regional GMV of the left medial temporal lobe.

