

出國報告（出國類別：開會）

參加阿茲海默氏症國際會議  
(AAIC2023)

服務機關：臺北榮民總醫院神經醫學中心

姓名職稱：科主任傅中玲

派赴國家/地區：荷蘭阿姆斯特丹

出國期間：2023年7月15日至2023年7月21日

報告日期：2023年7月24日

## 摘要

因為新冠肺炎的阻隔，自 2019 年後就沒有再參加過實體大型國際會議，此次赴荷蘭阿姆斯特丹參加 2023 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，備感興奮。我們的海報論文題目是「Positron emission tomography (PET) imaging of neuroinflammation in healthy and Alzheimer disease participants using TSPO tracers」。

阿茲海默症的病因很多，除了目前廣為認知的類澱粉蛋白和 Tau 蛋白堆積之外，神經發炎是另一個會造成腦部功能障礙及結構病變的原因，過去因為研究方法的限制，只能做解剖學和動物模式研究。近年來，非侵入性腦部造影則提供可行途徑來瞭解失智症之機轉，本計畫結合腦造影技術、神經心理檢查更進一步了解阿茲海默症之神經發炎的機轉。

本研究計畫之目標為組成轉運蛋白 (Translocator protein 18-kDa, TSPO) 正子攝影 (PET) 示踪劑，使用正子攝影確認腦部發炎狀況，並研究 TSPO PET 和腦部結構及認知功能之間的關係。我們前瞻性地招募認知功能異常者 (包含阿茲海默氏症以及輕度認知功能障礙個案) 和認知正常者為對照組。所有受試者皆從臺北榮總的神經科門診和病房招募。所有受試者或照顧者都完成認知測試和問卷調查。所有受試者將使用 PET/MR 進行標準結構腦磁共振成像 (MRI)，靜息狀態 BOLD 功能 MRI 和 [18F] FEPPA 成像。另外也確認所有受試者載脂蛋白 E (APOE) 以及 TSPO rs6971 多型性基因分型。利用 PMOD 4.2 modeling software 分析 PET 動力學，volume of distribution (VT) 是以 2-tissue compartment model 用 image-derived input function 得之。[18F]-FEPPA 藥劑安全性及耐受性良好，一共收案 43 位受試者 (24 位男性、19 位女性)，包含認知正常 14 人、輕度認知障礙 10 人及阿茲海默氏症 19 人。TSPO 在各個腦葉與海馬迴表現量與年齡、性別、APOE  $\epsilon$ 4 帶因者與否無關。rs6971 基因型對 radioligand 與 TSPO 結合影響不顯著。各個 ROI 的 VT 在不同認知功能組別間並無顯著差異。在多個 ROI 的 VT 對 MMSE 和 trial making A test 有影響，呈現負相關。在各個 ROI 均呈現 AD 組 VT 最高的趨勢，而 VT 越高與部分認知測驗結果越差有關，又左右頂葉與枕葉的 VT 與 trial making A test 呈顯著負相關，且負責 trial making A test 有關的視空間執行能力，暗示 TSPO 表現量增加與認知功能下降有關。

關鍵字：阿茲海默氏症、失智症、神經發炎、TSPO、正子攝影

# 目次

一、 目的	3
二、 過程	3
三、 心得	6
四、 建議事項	7

## 一、 目的

參加 2023 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 日上午搭機到荷蘭阿姆斯特丹參加會議，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，當日晚上就返回台灣，結束了這次的會議行程。台灣七月氣溫都在 30 度以上，抵達阿姆斯特丹發現此處氣候宜人，氣溫只有 18-19 度，脫離酷熱，十分舒適。

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，今年共有接近 7000 名學者、醫師、相關臨床及研究人員參加。發表研究主題相當廣泛，涵蓋阿茲海默症，其他失智症，老化，以及長期照護等。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。過去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，但是這次會議主要的重心卻是在阿茲海默症診斷標準可能要因為最近有兩例成功的藥物試驗而改變和 Lilly 藥廠公布的他們最近的一個成功的清除阿茲海默症試驗藥物-donanemab。

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。此次會議也和很多過去熟識的學者見面，遇到過去在 UCLA 進修的老師 Professor Jeffrey Cummings，Cummings 教授已經年近 80 歲仍然非常活躍，他是全球 0.01% 科學家，在阿茲海默症研究排名全球第五。每次碰面老師都很關心我在台灣的研究近況，也希望不要讓老師失望。我也和 Brown 大學的伍壯國醫師吃飯，請教關於美國阿茲海默臨床研究的狀況。也遇到賓州大學的王立三教授和之前和我一起在 UCLA 當 fellow 的 Tiffany Chow，他們兩人現在一起合作參與 NIA 的一個計畫收集關於亞裔族群 Alzheimer's disease 的基因庫，他們也非常希望台灣能加入此計畫。會議中也遇到許多亞洲失智專家老朋友，其中韓國的 Professor SangYun Kim 邀請我參加 Korea night。我發現韓國來了 40 個神經科醫師和 20 個精神科醫師，陣容龐大，相形之下，台灣人數就很少，此次參加人數可能只有十人左右，我們在失智這個領域和韓國相比需要更努力才行。

我將此次會議重要的部分報告如下：

(1). 阿茲海默症診斷指南將於近期修正

阿茲海默症協會和美國國家衰老研究所（NIH）於此次會議公布 2018 年發布的阿茲海默症診斷指南將於近期修正。這是因為現在有更多測試可以檢測血液中的阿茲海默症相關蛋白質，如  $\beta$ -澱粉樣蛋白，以及需要在使用之前確認疾病病理學的新治療方法，如 Leqembi 藥物以及 Eli Lilly 的實驗藥物 donanemab。委員會根據患者的認知和生化變化，設計了一個七點評分標準。採用了一個類似於癌症診斷中使用的數值分級系統，並且取消了輕度、中度和重度等詞語的使用。這個新系統目的在更準確地反映一個人潛在的疾病情況，根據新的診斷方法，患者將根據異常疾病生物標記物的存在和認知變化的程度獲得 1 到 7 的分數。該系統還包括 a、b、c 和 d 四個生物階段。例如，第 1a 階段是指一個人完全無症狀但具有異常的生物標記物，第 1a 階段實際上是證據表明某人患有這種疾病的開始。在第 2 階段，一個人可能有異常的生物標記物和非常微小的認知或行為變化。第 3 階段大致相當於目前被稱為輕度認知障礙的臨床前期，而第 4、5 和 6 階段則相當於輕度、中度和重度失智症。這個新的分級系統還包括 0 階段，適用於攜帶顯性阿茲海默症的基因變異的人。這個類別也包括患有唐氏症的病人，他們 75% 的人在中年時會發展為阿茲海默症。

## (2). Eli Lilly 的實驗性藥物 donanemab

一項在早期阿茲海默症患者身上進行的藥物實驗，確認了 Eli Lilly 的實驗性藥物 donanemab 能夠減緩認知衰退，它有望成為數月內第二個經批准改變阿茲海默症疾病進程的治療方法。根據發表在《JAMA》上的數據，donanemab 藥物每月一次靜脈注射，在 18 個月內相較於安慰劑減緩了約 35% 的認知和功能衰退。這個臨床試驗招募了約 1,700 名患有輕度認知障礙或早期失智並在他們的大腦中證明存在有毒性蛋白質  $\beta$ -澱粉沉積的人。該試驗將參與者分為兩組：那些腦中含有毒性 tau 蛋白質的低至中度水平，以及那些具有高 tau 水平的人。低至中度 tau 組，該藥物將疾病減緩了約 4.5 至 7.5 個月。具有高水平 tau（其疾病進展更進一步）的患者納入計算時，與安慰劑相比，該藥物在一個評估工具 iADRS 上減緩了 22% 的衰退，另一個評估工具 CDR-SB 上減緩了 29%。這代表疾病進展減緩了 2.5 至近 5.5 個月。這些療效數字雖然有限，但稍微優於第一個獲得 FDA 全面批准的改變疾病藥物 Leqembi。但 Leqembi 的安全問題較少。專家們警告不要將不同設計的試驗進行比較。降低  $\beta$ -澱粉可以減緩與神經元死亡密切相關的 tau 的擴散。一個亞組分析，顯示該藥物使輕度認知障礙患者的衰退減緩了多達 60%。另一個重要進展是，聯邦醫療保險 Medicare 提出放寬對檢測  $\beta$ -澱粉斑塊的專門腦部掃描的覆蓋範圍的嚴格限制。目前，患者僅被允許在一生中進行一 amyloid PET 掃描，並且只能作為臨床試驗的一部分。這一變化將允許 Medicare 的區域承包商批准給尋求抗  $\beta$ -澱粉治療的患者進行掃描，以確保他們可能從中受益。預計在 30 天的評論期後將最終確定這一決定。反對抗  $\beta$ -澱粉藥物的批評者表示，這些治療方法的有效性有限，並且存在潛在的嚴重安全風險。在 donanemab 試驗中，將近 37% 的患者出現腦腫脹或出血，這種情況被稱為與澱粉相關的影像異常，比 Leqembi

的發生率更高。Eli Lilly 已經申請了 donanemab 的 FDA 全面批准，預計年底前將作出決定。如果 donanemab 獲得批准，市場上將有兩種已被證明可以影響阿茲海默症進程的藥物，這是一個引人注目的發展，考慮到幾十年來開發防治阿茲海默症的努力一直以來都失敗了。與 Leqembi 的試驗不同，donanemab 試驗中的患者在他們的大腦中的大部分澱粉斑被清除後停止使用藥物，這對於將支付這種藥物的醫療保險公司和其他保險公司以及不希望終身接受治療的患者來說可能會帶來安慰。Leqembi 和 donanemab 都是單克隆抗體，或是對身體中的一種物質（在這種情況下是  $\beta$ -澱粉）進行靶向的人工合成蛋白質。這些藥物不能治愈阿茲海默症，也不能恢復被這種致命的神經退行性疾病摧毀的記憶。Leqembi 是一種每兩周一次的靜脈注射藥物，價格為每年 26,500 美元。donanemab 這項試驗的一個新穎之處，即 Eli Lilly 將 tau 蛋白質用作生物標記，這可能是判斷哪些患者將從這種藥物中受益的重要指標。具有高水平 tau 的病人從這種藥物中獲得的益處“很少或沒有”，因此有人認為 donanemab 應該限制於具有低至中等水平 tau 的患者。由於對腦部 tau 掃描很多地方無法進行，因此目前遵循此指南有困難。因此也有人希望血液檢測很快能夠作為這些掃描的替代方法。Eli Lilly 稱 donanemab 對接受該藥物的高 tau 患者仍有幫助，即使效益較小。該公司懷疑 FDA 是否會要求 tau 掃描作為開始治療的要求。阿茲海默症的藥物經過幾十年的努力終於露出曙光，但是仍有很多問題需要解決。但是目前的發展已經夠令人振奮。

### (3). 壁報論文報告

我們的海報論文題目是「Positron emission tomography (PET) imaging of neuroinflammation in healthy and Alzheimer disease participants using TSPO tracers」。

失智症的病因很多，阿茲海默症(Alzheimer's disease) 最常見的失智症。根據過去研究顯示，阿茲海默症的病因很多，除了目前廣為認知的類澱粉蛋白和 Tau 蛋白堆積之外，神經發炎是另一個會造成腦部功能障礙及結構病變的原因，過去因為研究方法的限制，只能做解剖學和動物模式研究。近年來，非侵入性腦部造影則提供可行途徑來瞭解失智症之機轉，本計畫結合腦造影技術、神經心理檢查更進一步了解阿茲海默症之神經發炎的機轉。

本研究計畫之目標為組成轉運蛋白 (Translocator protein 18-kDa, TSPO) 正子攝影 (PET) 示踪劑，使用正子攝影確認腦部發炎狀況，並研究 TSPO PET 和腦部結構及認知功能之間的關係。我們前瞻性地招募認知功能異常者（包含阿茲海默氏症以及輕度認知功能障礙個案）和認知正常者為對照組。所有受試者皆從臺北榮總的神經科門診和病房招募。所有受試者或照顧者都完成認知測試和問卷調查。所有受試者將使用 PET/MR 進行標準結構腦磁共振成像 (MRI)，靜息狀態 BOLD 功能 MRI 和 [18F] FEPPA

成像。另外也確認所有受試者載脂蛋白 E (APOE) 以及 TSPO rs6971 多型性基因分型。利用 PMOD 4.2 modeling software 分析 PET 動力學，volume of distribution (VT)是以 2-tissue compartment model 用 image-derived input function 得之。[18F]-FEPPA 藥劑安全性及耐受性良好，一共收案 43 位受試者 (24 位男性、19 位女性)，包含認知正常 14 人、輕度認知障礙 10 人及阿茲海默氏症 19 人。TSPO 在各個腦葉與海馬迴表現量與年齡、性別、APOE  $\epsilon$ 4 帶因者與否無關。rs6971 基因型對 radioligand 與 TSPO 結合影響不顯著。各個 ROI 的 VT 在不同認知功能組別間並無顯著差異。在多個 ROI 的 VT 對 MMSE 和 trial making A test 有影響，呈現負相關。在各個 ROI 均呈現 AD 組 VT 最高的趨勢，而 VT 越高與部分認知測驗結果越差有關，又左右頂葉與枕葉的 VT 與 trial making A test 呈顯著負相關，且負責 trial making A test 有關的視空間執行能力，暗示 TSPO 表現量增加與認知功能下降有關。

### 三、心得

最近一兩年因為 Alzheimer disease 的治療有所突破，先是 2021 年 6 月美國食品藥物管理局(FDA)核准首個用於治療阿茲海默氏症的單株抗體製劑 aducanumab，但是其臨床試驗的結果兩個中有一個不是效果那麼好，因此備受爭議。很快的 2023 年 1 月 Lecanemab 取得美國食品藥物管理局核准得用於早期阿茲海默氏症，作為第二個被核准用於阿茲海默氏症的單株抗體，其臨床試驗結果是令人鼓舞的，也證實近 20 年幾來的研究方向與努力並非付諸東流。此次，Eli Lilly 於會議中公布 donanemab 的完整臨床試驗結果，效果可能更優於 Lecanemab，預期今年年底或是明年年初可能會成為第三個被核准用於阿茲海默氏症的單株抗體，而阿茲海默氏症的診斷則也可能會因為這兩個藥物而預計於一個月後做修正。台灣在這方面落後國外甚多，Lecanemab 和 donanemab 的藥物試驗台灣都沒有加入，這些藥物的價錢目前估計是每年 80 萬台幣，還需要加上 amyloid PET 檢查和 MRI 檢查，也是所費不貲。因此估計要健保給付有其困難，民眾自費，負擔沉重。

即使如此，我們還是需要加強失智的研究和治療的準備，核醫的檢查已經成為目前診斷和治療必須的一部分，因此加強和核醫科的合作是迫切且必要的。我們目前已經加入 Eli Lilly 第二代 anti-amyloid 藥物試驗 remternetug，正在等待 IRB 核准中。但是對於 FDA 已經核准或是即將可能核准的藥物 Lecanemab 和 donanemab，我們還是準備好有機會能在台灣使用。

國際合作是目前很流行的方式，但是需要雙方互惠，才能有進一步的發展。國際會議是很好的建立網絡和尋求合作的機會。希望可以有機會加入國際阿茲海默氏症合作研究。

## 四、建議事項

1. 核醫的費用很高，分析也需要專業人員進行，目前阿茲海默疾病的診斷和治療需要 amyloid PET 和 tau PET 的協助，希望能和核醫科跨科合作，促成阿茲海默疾病的診斷與治療可以在本院和台灣蓬勃發展。
2. 國際交流，促成合作，提升研究的質和量。

**Positron emission tomography (PET) imaging of neuroinflammation in healthy and Alzheimer disease participants using TSPO tracers**

**P2-338**

**ISTAART**  
ALZHEIMER ASSOCIATION

Jedq/Chy Fah, MD<sup>1,2</sup>, Yung-Shuan Liu, MD<sup>3</sup>, Shya Hsin-Hsien Yeh, PhD<sup>1</sup>, Wei-Ju Lee, MD, PhD<sup>1</sup>, Wan-Yi Chang, PhD<sup>1</sup>, Chi-Wai Chang, PhD<sup>1</sup>, Bang-Hong Yang, PhD<sup>1</sup>, Nan-Jing Peng, MD<sup>1</sup>, Wen-Sheng Huang, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of General Neurology, Department of Neurology, Neurological Institute and <sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan  
<sup>3</sup>School of Medicine, Pham Research Center, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan  
<sup>4</sup>Neurological Institute, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan  
<sup>5</sup>Department of Nuclear Medicine, Cheng Hsin General Hospital

Genetic variants of TSPO and PET in second generation TSPO null/parent binding in a... [11C]PEPPA in healthy in Taiwan.  
Regional variants of TSPO and PET in second generation TSPO null/parent binding in a... [11C]PEPPA in healthy in Taiwan.  
Regional variants of TSPO and PET in second generation TSPO null/parent binding in a... [11C]PEPPA in healthy in Taiwan.

**Results:** PET imaging with second generation TSPO tracers has been widely used to detect the neuroinflammation in AD and present in non-AD patients. However, the availability of changes in TSPO expression between AD and non-AD patients is not clear. TSPO changes associated with neuroinflammation and neurodegeneration of depressive symptoms.

**Conclusion:** TSPO PET imaging with second generation TSPO tracers and PET imaging with second generation TSPO tracers in AD patients showed impaired cognitive functions in the AD patients, verbal learning and verbal fluency tests, and word list test. This finding was also seen in the 15-item Geriatric Depression Scale, when compared to MCI or NC. The TSPO PET and PET/CT ratio were elevated in AD patients with greater cognitive impairment, especially in the verbal learning and verbal fluency tests, and depression.

**Figure 1:** Relationship between [11C]PEPPA and neurocognitive scores.

**Figure 2:** Relationship between [11C]PEPPA and PET/CT ratios for AD, MCI, and healthy control subjects.

**Figure 3:** Relationship between [11C]PEPPA and neurocognitive scores.

**AAIC 23**  
ALZHEIMER ASSOCIATION INTERNATIONAL CONFERENCE