出國報告（出國類別：參加國際學術會議）

2019 年美國神經診斷及肌病學年會

(2019 AANEM Annual Meeting)

服務機關：行政院退輔會臺中榮民總醫院
姓名職稱：神經醫學中心中心主任
派赴國家：美國奧斯汀
出國期間：2019/10/14~2019/10/21
報告日期：2019/10/28

目次

摘要..... 2

目的..... 3

過程..... 3

心得..... 5

建議事項（包括改進作法）..... 5

附錄..... 6

2019 年美國神經診斷及肌病學年會(2019 AANEM Annual Meeting)

摘要（含關鍵字）

INTRODUCTION: To investigate the major determinants of diabetic peripheral neuropathy (DPN) in patients with type 2 diabetes, esp. considering the newly discovered and traditional risk factors.

OBJECTIVE: A total of 2,837 patients with type 2 diabetes were recruited in Taiwan and screened for DPN using the Michigan Neuropathy Screening Instrument. We analyze biochemistrical data, including hypoglycemia, albuminuria and variability of fasting sugar.

METHODS: A stepwise selection of variables was used based on the Akaike Information Criterion (AIC) and the Schwarz Criterion (SC). Multivariate analysis was performed using the identified variables obtained from stepwise selection.

RESULTS: Among the recruited patients, 604 (21.3%) were found to have DPN in which 275 patients were randomly selected and paired with 351 consecutive patients with type 2 diabetes without DPN. The results of the stepwise selection showed that the presence of albuminuria had the lowest values of AIC and SC, which indicates the best predictive performance. Multivariate analyses demonstrated that the presence of previous hypoglycemia, albuminuria and greater glycemic variability significantly increased the risk of DPN, with a corresponding odds ratio of 2.59 (95% confidence interval [CI] 1.08-6.23), 2.22 (95% CI1.36-3.62), and 1.76 (95% CI 1.16-2.67), respectively.

SUMMARY/CONCLUSION: Albuminuria is an important predictor of DPN in adults with type 2 diabetes, and if present, previous hypoglycaemic events might be the most potent risk factor for Type 2 DPN.

關鍵字：diabetic neuropathy, albuminuria, sugar variability

一、目的

此次前往美國德州奧斯汀為參加 2019 年美國神經診斷及肌病學年會(2019 AANEM Annual Meeting)，並於會中發表壁報論文，題目：「再次確認新發現的危險因子於糖尿病神經病變」。

二、過程

於 10/15 早晨搭乘長榮航空前往美國德州奧斯汀參加 2019 年美國神經診斷及肌病學年會， 在 10/15 下午抵達奧斯汀，由於時間已晚，所以決定 10/16 一早前往報到及參加會議，從此次看台灣於神經診斷學的興衰可見一般，上次參惠意是 2006，那次會議還有 3 位同好與會，而此次只有我一人形單影隻的於會場中，自我揶揄神經診斷學於台灣真可謂是夕陽慘業。

10/16：今天的會議內容為困難診斷及有趣的病例，共提出三位病例。

1、第一位是急性發作的 common peroneal nerve lesion，但一直未見進步，所以轉診，影像發現是一 intraneural cyst over popliteal forsa 壓迫神經。但有趣的是如何形成，原來是 common peroneal nerve 有一 branch 至 knee joint，而 joint fluid 順此神經一直將 fluid 留至 nerve 而產生神經內 cyst。

2、第二位臨床上是典型的 CIDP，但治療無效，此時就須詳查是否和血液科疾病相關，例如 multiple myeloma 產生 M protein，或是 amyloid deposition 等 primary causes。

3、第三例討論 traumatic root avulsion 的手術治療方式

至於最新的 clinical trial 則是介紹 MG 的單株抗體治療，由各種新型的生物製劑的 phase II 研究。至於 motor neuron disease 已從 TDP-43 及 C9orf72 的 siRNA 的初步治療的可能提出假設，至於爭論很多的 DMD 的 splicing or iRNA 的治療使 exon 51-53 越過，而讓後續的 exon 54……可以表現，也在會場報告初步的結論。

10/17 這次會議最重要的部分是 neuromuscular disorders 的治療，目前神經肌肉疾病共有 950 個，而和基因相關的共 580 基因被發現，其他的 300 多種疾病是自體免疫及後天性的疾病，而遺傳性疾病有趣的地方也在於同一基因不同的變化，結果可以產生多到 10 種疾病，而更有趣的是同一基因同一位點的改變，但可產生不同的疾病及嚴重度，這些都有待大家一起更深入的研究。以下就以基因療法及免疫治療為主軸加以介紹。

1、基因治療：目前分為以下三大類方法

(1) Enzyme replacement therapy (ERT)：這最有名的就是 Pompe disease，此方法於 2007 年成功地應用於人類，不論是 IOPD 或 LOPD 皆有顯著的療效。目前大家更精進的想是如何可以增加酶穿透肌肉的細胞膜，如此可以減少藥物的使用量，另外也嘗試如何調節藥物的代謝。

(2) 病毒當載體將基因送入細胞例如 SMA 的治療，但此牽涉到的是複製問題。

(3) 基因工程的方法，可以分為將部分基因 knock out (splicing)，如此基因可以仍有部分功能性的蛋白質，例如應用於 DMD 更已經完成 phase II 的 TTR mutation 的 familial amyloid neuropathy (FAN)，而產生過多的 amyloid 侵犯周邊神經，我們利用 splicing 的方式直接將 TTR 變成沒有功能的基因，而無法產生 amyloid 的堆積，我們將加入世界的 phase III 的臨床試驗，至於更高深的 CRISP 方式，目前只有應用於 CAR-T 方式的癌症治療。

2、另外關於免疫療法主要是針對 CIDP 及 MG 的治療，此方法是追隨 AIR 的生物製劑的藥物，使用於神經科，有 anti-T or B cell or IR 等各種單株抗體，也提出數個藥物 phase II and phase III 的數據，但台灣目前完全沒有開放神經科使用此類藥物。

10/18：今天是 poster presentation 的時間，此論文的完成要感謝新陳代謝科的協助，給於我們最完整的相關資料，此論文後續也已發表於 PLOS ONE 醫學期刊，內容主要是尿蛋白可以相當精準的預測糖尿病神經病變，這也間接證實 DM

neuropathy 的產生原因應該和 nephropathy 的產生類似，是小血管病變，而內生性的原因的重要原因則漸漸消失中。

今日會議主要內容為 ALS and Channelopathy，ALS 的致病機轉仍不明，可能和基因、發炎及不明原因的蛋白質沉積有關，目前病理發現不論遺傳性或後天的 ALS 皆有 TDP-43 沉積於細胞核中，因而產生發炎反應或 autophagia 的產生，造成神經原的退化，但仍有相當爭議。更有趣的是為何只影響運動神經原，但治療仍相當的有限，後續仍有很長遠的路要走。

至於 channelopathy，現在擴增到近 20 種以上的疾病，今天主要的講述是陣發性疾病，而常常在疾病的未發作期間則沒有明顯的神經缺陷，其中有二類最為明顯的是 movement disorders and myopathy。movement disorders 的表現是 EA，分為 EA1 與 EA2 兩類，表現為 episodic ataxia、dizziness and imbalance。EA1 是 sodium channel 的病變，是 rare disease，所以相當的難以診斷，一般都被診斷為精神疾病，而 EA2 則可能有 cerebellar atophy 為此特點，此基因和鈣離子的病變有關。而 periodic paralysis (PP) 則是陣發性的肌肉疾病，可以有 myotonia 的和 chloride channel 有關，至於 hyperkalemic PP 則和鉀離子病變有關，這些疾病的治療以 diamox 為主流，其效果為中等度。

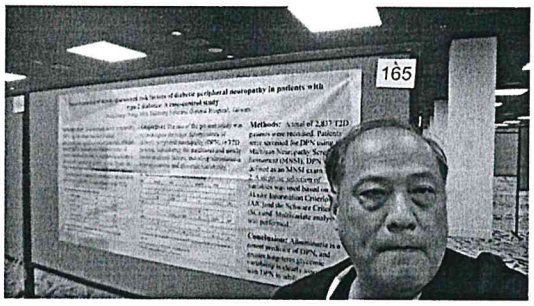
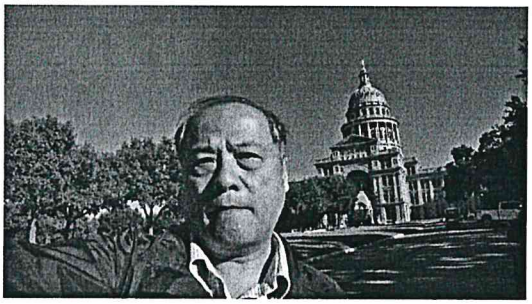
三、心得

基因治療及免疫療法的發展已是趨勢，年輕一輩的醫師都需往此方向發展，而資深如我輩的醫師也具備此方面的專業知識及技能。

四、建議事項（包括改進作法）

先進的醫療技術其實台灣應該持該放的態度，基礎科學家應和臨床醫師充分合作，而台灣的生技公司也需儘早的自行研發或引進新診斷的技術，例如抗體的引進，如 CIDP 可以有依據新抗體 (contactin, NF-155) 等的發現，可直接使用 Ritusimab 的 monoclonal Ab，而可避免使用 IVIG 等無效的治療方式。

附錄

<table>
<tr><td> 
</td><td>
</td></tr>
<tr><td>10/18 poster presentation 的實際情形</td><td>各生物製劑及生技公司的展示場地</td></tr>
<tr><td>  </td><td></td></tr>
<tr><td>德州大學 Austin 分校的校園及州議會</td><td></td></tr>
</table>