

出國報告（出國類別：開會）

# 2025 MDS congress 參與 會議心得

服務機關：臺中榮民總醫院神經內科

姓名職稱：方鼎鈞/ 主治醫師

派赴國家/地區：美國/ 夏威夷

出國期間：114 年 10 月 4 日至 114 年 10 月 11 日

報告日期：114 年 11 月 5 日

## 摘要

本次會議的核心聚焦於動作障礙疾病的「疾病調節 (Disease modification)」策略。有鑑於傳統臨床試驗 (如 GLP-1 Exenatide) 因群體異質性高而常失敗，大會強調未來必須從傳統的「疾病調節」轉向更精準的「生物學標靶療法」。在帕金森氏症 (PD) 的管理上，會議探討了高強度運動的神經保護潛力，並強調管理非運動症狀對生活品質的關鍵性。藥物治療目標在於實現連續多巴胺刺激 (CDS) 以對抗波動，晚期則可採用 DBS 或 FUS 等侵入性治療。然而，會議的未來展望重點指出，疾病調節的成功關鍵在於「精準醫學」。未來臨床試驗必須利用生物標誌物 (如 alpha-synuclein SAT 技術) 或特定基因型 (如 GBA、LRRK2) 來篩選同質性受試者，以提高臨床試驗的成功率。此外，常壓性水腦症 (iNPH) 的鑑別診斷，其步態障礙易與 PD 混淆，及早診斷對治療非常重要。

**關鍵字：**帕金森氏症 (Parkinson's Disease), 精準醫學 (Precision Medicine), 常壓性水腦症 (iNPH), 生物標誌物 (Biomarkers)

# 目 次

一、 目的 .....	1
二、 過程 .....	1
<u>三、 心得</u> .....	3
<u>四、 建議事項</u> .....	4
<u>五、 附錄</u> .....	4

## 一、 目的

2025 年 MDS congress 的主題特別注重於 Disease modification 於動作障礙疾病的發展。由於以往對於帕金森氏症及其他動作障礙疾病的原理認知有限，或是收案標準與臨床評估缺乏客觀數據的劃分，在疾病調節（Disease modification）的治療部分，許多臨床試驗常以失敗作終。今年的會議著重於更新的病理機制探討，以及未來於疾病調節（Disease modification）的治療臨床試驗部分，執行時我們該如何思考收案的標準與評估治療效果。希望藉由參與這次的會議，能學習及更新目前國際上對於疾病診斷、疾病進展、及疾病治療部分新的趨勢。且同步更新目前對於帕金森氏症患者治療上，藥物及非藥物治療所需注意的要點。

## 二、 過程

### （一） 帕金森氏症綜合管理與精準治療策略

#### 一、 運動與非藥物處方

- (1) 本次會議中提及，運動已不僅是輔助手段，而是 PD 治療不可或缺的一環。運動具有明確的效益，能夠改善患者的行走、平衡、肌力、體能和生活品質。更重要的是，越來越多的證據顯示運動可能透過減少發炎和提升神經滋養因子（BDNF）等機制，提供神經保護並延緩疾病惡化潛力。
- (2) 強度與個人化： 總體研究傾向於「更高強度的運動帶來越大的益處」。然而，成功的關鍵在於個體化處方，由專業人士根據個人需求、目標和喜好開立，因為「最好的運動，就是你會去做的運動」。及早開始，並透過能力、機會和動機來維持長期習慣是非常重要的事情。
- (3) 教育的重要性： 無論是運動症狀或非運動症狀，對患者的教育被視為最重要的管理方法之一。

#### 二、 生活品質的關鍵：非運動症狀（NMS）的管理

- (1) 非運動症狀是影響 PD 患者生活品質（QoL）的關鍵決定因素，涵蓋 13 類廣泛症狀，包括認知、精神、自主神經功能障礙和睡眠問題。
- (2) 與波動的關聯： 幾乎所有出現運動波動的患者都會經歷至少一種 NMS，多數與 off periods 相關（如焦慮、疼痛、易怒）。左旋多巴的治療不僅能改善運動，也可能可改善情緒和焦慮。
- (3) 評估工具更新： 臨床上必須定期詢問 NMS，因為患者常不主動提及。最新的評估工具是 MDS-NMS（13 領域、52 項目）的患者自我填寫問卷，具有高內部一致性。

#### 三、 藥物治療核心觀念：對抗波動與實現連續多巴胺刺激（CDS）

- (1) 藥物治療應高度個體化，目標是處理早期症狀並考量長期預後。
- (2) 治療時機與目標： 雖然早期啟動治療沒有神經保護證據，但也不應延遲，以避免動作症狀帶來的生活品質影響。主要的藥理學挑戰是多巴胺神經元會隨著疾病進展缺乏儲存多巴胺的能力，因此治療目標是實現連續的多巴

胺輸送 (CDS)。大多數患者最終會出現藥效波動和異動症，這與左旋多巴的脈衝式遞送和高劑量相關。左旋多巴是最有效的藥物，但食物會顯著影響其吸收。治療波動的主要策略是增加頻率、縮短間隔。

#### 四、晚期策略：繞過腸胃道與侵入性治療

- (1) 對於經口服藥物調整後仍有嚴重關機期的患者，應考慮繞過胃腸道的新型給藥方式或裝置輔助治療。
  - i. 輸注與急救治療：Apomorphine 作用最快，皮下注射厚約 7-8 分鐘起效。持續輸注可用於慢性波動，系統性回顧顯示其可減少 47-80% 的關機時。另外有左旋多巴腸道凝膠可提供平穩的血漿藥物濃度，顯著改善開機時間和步態凍結。而非手術的貼片式輸注 (Foslevodopa/Foscarbidopa) 為最新的非經口服的治療。
  - ii. 侵入性/微創手術療法包含：深層腦部刺激 (DBS) 其療效確立、安全，且效果可調整。雙側 STN DBS 在短期內對運動遲緩有強大改善，且長期療效也可維持。新的治療模式為聚焦超音波 (FUS) 其好處在於微創、不需鑽孔。FUS 在顫抖治療中可被考慮。針對 PD 的 GPi 靶點，早期試驗顯示運動症狀有改善，但 FUS 會在腦中製造永久性病灶，且存在持續性副作用 (如無力、構音障礙) 的風險。

#### (二) 帕金森氏症修飾療法與精準醫學挑戰

1. 會議中提到，我們必須從傳統的「疾病修飾」概念，轉向更精確的「生物學標靶療法」。即精確地鎖定導致神經退化性疾病的分子機制。目前 PD 主要集中在三級預防，即預防症狀惡化。
2. 核心病理機制： $\alpha$ -synuclein 的傳播
  - (1) 是一種錯誤摺疊蛋白質的累積，已可用種子擴增技術 (Seed Amplification Technologies, SAT)，在腦脊髓液中檢測到，甚至在臨床發病前就可預測。這為早期診斷和試驗群組提供了新的機會。
3. 治療策略的主要方向是阻止  $\alpha$ -synuclein 聚集並促進其清除。然而，會議中強調，神經元生存賴以維繫的 Proteostasis system，包括泛素-蛋白酶體系統、內溶酶體系統和自噬-溶酶體系統，於疾病發生時面臨巨大的壓力：
  - (1) 聚集性的  $\alpha$ -synuclein 會反饋性地損害清除它們的系統。例如， $\alpha$ -synuclein 的過度表達會降低蛋白酶體活性，並減少內溶酶體流動。
  - (2) 需要考慮使用這方向治療造成的風險：由於這些清除系統在細胞中具有普遍性 (ubiquitous) 相互依賴性，任何旨在增強這些通路的治療干預都必須仔細考慮對其他重要細胞功能區域的潛在影響。
4. 臨床轉化的挑戰與精準醫學的必要性
  - (1) 在藥物開發方面，有許多 Phase 3 試驗遭受失敗，例如 GLP-1 Exenatide 的研究，其主要與次要終點均為無顯著意義。這凸顯了當前臨床試驗面臨的兩大挑戰：
    1. 試驗同質性不足：多位講者認為，要提高 Phase 2 試驗的成功信心，必須納入更均質 (homogeneous) 的群體。

2. 掩蓋效應：有效的對症治療的存在會掩蓋疾病修飾療法的效果，因此試驗必須鎖定未接受藥物治療（drug-naïve）的早期 PD 患者。然而，「早期疾病」的定義缺乏統一標準，在很多的試驗中影響了群體同質化。

(2) 為此，會議強調未來必須採用精準醫學方法（Precision medicine approaches），利用群集策略來解決這樣的異質性問題：

1. 基因型群集：篩選如 GBA 或 LRRK2 等特定基因突變患者，以納入對標靶基因療法更可能反應的群體。
2. 生物標誌物群集：例如使用 CSF  $\alpha$ -synuclein 或 DaTscan 陽性結果作為納入標準。

(三) 子議題:常壓性水腦症：診斷、病理與治療策略：診斷、病理與治療策略

1. 特發性常壓性水腦症 (Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus, iNPH) 的診斷和治療仍為大會中探討的子議題之一。iNPH 在 65 歲以上人群的盛行率在 2% 到 3% 左右。在 77 歲的人群中，盛行率甚至可能接近 3%。儘管如此，估計只有 20% 到 40% 的患者得到了診斷和治療。延遲診斷的話，治療反應會隨著時間惡化，神經退化和結構變化將導致分流手術的效益降低。因此診斷的標準如臨床症候群和 MRI/CT 上的放射學特徵，特別重要，其中臨床症狀中的步態與平衡障礙是關鍵。近期病理學顯示 iNPH 是一個皮層下問題，伴隨白質萎縮和代謝不足。輸注測試則明確指出 iNPH 患者存在腦脊液 (CSF) 吸收缺陷，且可能跟其他神經退化性疾病（如 PD、AD）關係複雜，存在類淋巴系統功能障礙 (Glymphatic Dysfunction)。也因此 iNPH 容易與帕金森氏症混淆。此外，鑑別診斷還包括與預後較差的非典型帕金森氏症候群（如 PSP）、AD 等疾病。但重要的是，目前研究顯示與 AD 共存的 iNPH 患者在分流手術後仍會獲得改善。

### 三、心得

本次會議全面探討了帕金森氏症從初期診斷到晚期複雜併發症的管理策略。核心觀念是成功的 PD 管理必須採取高度的「個體化」方案，加入運動（非藥物）療法，並在藥物治療中，以實現「連續多巴胺刺激」為目標，評估並管理非運動症狀和運動症狀的波動。在未來，PD 治療的模式將迎來根本性的轉變，在致病機制的拼圖一片一片補上後，疾病調節的治療將成為可能，但在試驗上的觀念也需要根本上的改變：從「為試驗找患者」轉變為「為患者找合適的試驗」。這要求優化患者識別，依據生物標誌物、病理預測、進展速度和藥物生物活性來識別患者。雖然  $\alpha$ -synuclein 和蛋白質穩態提供了清晰的生物學靶點，但要在臨床上取得突破，我們必須先在準確定義疾病、精確選擇試驗群體以及開發客觀的結果指標上做出根本性的改變。另外從傳統的單一藥物試驗，新形態的平台試驗 (Platform trials) 被視為提高基礎設施效率和數據利用率的有效執行策略，或許能加快新藥物的發現與投入臨床運用的速度

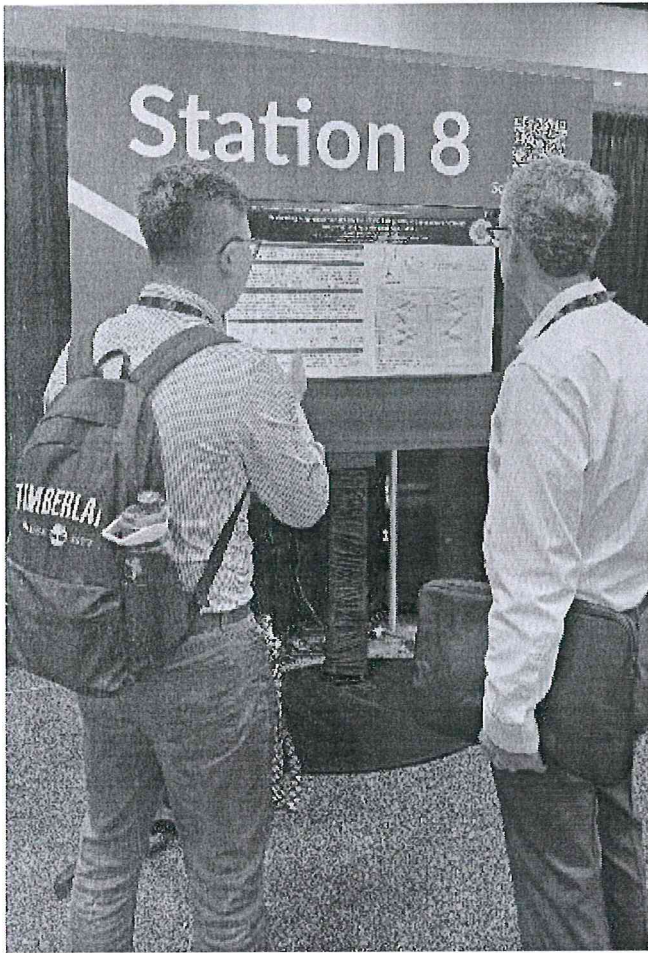
而在 iNPH 上即使是輕微步態障礙的患者在分流手術後也能改善，早期的治療對於病患來說是件很重要的，因此多團隊的評估。團隊應包括神經科醫生、神經外科醫生、物理

治療師和神經心理學家，以確保最佳的診斷和治療方案。另外，因為我們對疾病成因的未知，現在給予「特發性 (idiopathic)」這個詞彙，未來應朝更精確定義 iNPH 的方向邁進。

#### 四、 建議事項

- (五) 相較於復健是運用在已經出現動作或步態問題的帕金森氏症患者，運動則是有可能疾病初期就給予神經保護並延緩疾病惡化的潛力。有鑑於就診的帕金森氏症患者許多仍屬於疾病的初期，於體力與安全性部分增加運動的訓練有助於長期的疾病控制。雖運動風氣於台灣的逐步盛行，但確實的運動處方評估與開立為一專精的學科，尤其是在各個患者的體能狀況各異，甚至是有共病的情況下。若有運動處方的評估與開立，能提供患者最佳的運動建議，甚至是提供在社區環境下各訓練工作室更專業及客觀的雙向溝通，給予病患最好的及安全的運動習慣建立。
- (六) 帕金森氏症藥物使用朝連續多巴胺刺激 (CDS) 的核心概念前進，這與過往的治療模式相異，於經驗分享座談時或其他科內教育活動時，分享及探討這樣的藥物使用觀念十分重要。未來若贴片連續注射之 Foslevodopa/Foscarbidopa 於台灣上市，也期許能引進院內，給予病患侵入性手術治療外的選擇。
- (七) 如前述生物標誌物群集：例如使用 CSF  $\alpha$ -synuclein 或 DaTscan 陽性結果作為納入標準的重要性增加。若有更客觀的臨床症狀評估，也可提供臨床試驗更精準的結果比較。將強化目前與中興大學和陽明交通大學的研究合作，如 NfL 的偵測 (可能的預後相關因子)，和腦波與 IMU 於臨床分數數據化的建立。而目前帕金森氏症患者和 DBS 患者都有 DaTscan 及部分腦灌流影像，與核醫科與影像處理專家的合作也為未來可能的方向。
- (八) 目前已提出相關的電生理研究計畫於院內專案研究計畫，希望從電生理檢測 (眨眼反射) 的部分分析 health control、PD、atypical parkinsonism、iNPH 患者間的差異及建立相關檢查閾值。提供 iNPH 更多可能診斷及判斷分流手術效益的資訊。

#### 五、 附錄



於會議電子海報張貼時，與其他參與學者分享研究初步結果。



與郭怡真主任及其他參與會議的台灣醫師合影