

2017 年阿茲海默症協會國際會議

Alzheimer's Association International Conference

July 16-20, 2017

報告人：臺中榮民總醫院神經醫學中心李威儒醫師

會議時間： 2017/07/16~2017/07/20

會議地點：英國倫敦

目 錄

出國報告提要.....	3
內容摘要.....	3
心得報告.....	4
建議事項.....	5

出國報告提要

出國報告名稱	2017 年阿茲海默症協會國際會議
出國人員姓名	李威儒
服務機關	行政院退輔會臺中榮民總醫院
服務單位	神經醫學中心
職稱	主治醫師
電話	04-23592525 轉 3027
出國類別	參加會議發表壁報論文
出國地點	英國倫敦
活動日期	2017/07/16-2017/07/20
發表論文	The impact of vitamin D on cerebral vascular injury in patients with early Alzheimer's disease
內容摘要	
<p>Background</p> <p>Reduced plasma 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) was proved to be associated with poorer cognitive function and a higher risk of developing Alzheimer's disease (AD), but the specific mechanisms were unknown. Increased vascular injury due to activation of renin-angiotensin-system is one of the hypotheses about the relationship between vitamin D and AD.</p> <p>Methods</p> <p>We recruited patients with early AD from two teaching hospitals in Taiwan. All patients underwent clinically functional assessment and a neuropsychological test battery. Plasma 25-OH-D level was checked by radioimmunoassay. Brain magnetic resonance imaging (MRI) was used to determine the volume of white matter hyperintensities (WMH), a surrogate of cerebral vascular injury. We analyzed the relationship between cognitive function, plasma level of 25-OH-D, and WMH volume in early AD patients.</p> <p>Results</p> <p>In total, 146 early AD patients (68 males/78 females; mean age 79.1 ± 7.0 years; mean education 10.2 ± 4.3 years) were recruited. Their mean Mini-Mental State Examination (MMSE) was 21.0 ± 3.8. The clinical dementia rating (CDR) score was 0.5 in 24 patients and 1.0 in 123 patients. The percentage of APOE $\epsilon 4$ carrier was 35.4 %. The correlation analysis between WMH volume and 25-OH-D level showed significant negative correlation ($R^2 = 0.086$, adjusted $p = 0.003$, adjusting age, sex, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and coronary heart disease). The</p>	

correlation analysis between MMSE and 25-OH-D level showed significant positive correlation ($R^2 = 0.067$, adjusted $p = 0.002$, adjusting age, sex, and education years). Multivariate regression analysis, performed by using MMSE as the dependent variable and adjusting age, sex, and education years, showed 25-OH-D level was an independent predictor for MMSE score ($\beta = 0.25$, $p = 0.003$), but WMH volume was not ($\beta = -0.02$, $p = 0.82$).

Conclusions

Reduced plasma 25-OH-D was associated with low MMSE scores in early AD patients. The underlying mechanisms were partially attributed to cerebral vascular injury, and it also suggested the presence of other different mechanisms.

心得報告

阿茲海默症協會國際會議(Alzheimer's Association International Conference)是全球失智症相關研究上最重要的國際會議，今年終於有機會親臨現場參與其中，今年共有超過 5700 名學者、醫師、相關臨床及研究人員參加。我於會中也發表關於維他命 D 在阿茲海默氏症中可能的影響機轉之研究結果的壁報論文，也和其他國家的學者討論針對這個主題如何進行高品質的研究並拓展新的治療方式。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。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，在目前台灣臨床醫療佔據大部分的時間和精力的狀況下，此部分的研究幾乎沒有空間可以執行。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，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。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。另外一部分關於阿茲海默氏症生物標記的研究聚焦在代謝物組學(metabolomics)，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。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。

另外也見識到世界各國醫師研究的高水準，在各個面向的研究都有能夠拿到國際會議上面來報告的成果，反觀台灣，沒有幾個人能夠真的把研究拿到重要的國際會議上發表。台灣臨床醫療照顧上的困境長期以來持續壓縮醫學研究的進展，回頭再想我們自己的研究中其實應該還可以突破，雖然做研究和分析資料的時間被臨床工作壓縮得很厲害，但是也期許自己繼續努力，再開會的過程中，也難得有較長時間可以和我最重要的老師台北榮總傅中玲醫師持續討論我們的研究團隊未來能夠發展的方向。

建議事項：

阿茲海默氏症的生物標記研究和臨床運用是目前及未來的重要課題，本土性的研究資料和長期的追蹤還是目前我們的目標，臨床工作和研究時間的分配真的相當困難，一個運作順暢各司其職的研究團隊是高品質研究的必要條件。