

出國報告（出國類別：開會）

參加 2022 年阿茲海默氏症協會國際會議 (AAIC)

服務機關：臺中榮民總醫院
姓名職稱：李威儒科主任
派赴國家/地區：美國（線上參加）
出國期間：111/7/31-111/8/4
報告日期：111/9/2

目 次

摘要	6
目的	7
過程	7
心得	8
建議	10
附錄	11

摘要

此次透過線上參加阿茲海默氏症協會國際會議(Alzheimer's Association International Conference, AAIC)，目的為了解失智症及阿茲海默氏症相關研究最新趨勢和進展，參加日期為 2022 年 7 月 31 日至 8 月 4 日，並發表 E-poster，主題為” Brain reserve is associated with cognition in AD and MCI patients with different vascular risk factors status”。Alzheimer's disease (AD)及其他神經退化疾病相關的 biomarker 研究是目前最重要的議題，血液中的 biomarker 和腦部正子攝影因為有較不具侵入性的優勢，且在近年來超敏感 ELISA 偵測技術的進步和各種新的正子攝影 tracer 出現之下，重要性持續優於較具侵入性的腦脊髓液 biomarker 研究。另外 Astrocyte 在跟神經退化相關的神經發炎反應中的角色也漸漸受到重視，如之前對於神經發炎的認識一樣，他的作用在不同疾病或同一疾病的不同時間點可能完全相反。在失智症長達 20 年的疾病過程中，透過多方位 biomarker 的評估提早發現高風險族群，並在不同的時間點能夠藉由 biomarker 來評估各種腦部病理變化所造成的影響，才有機會在適當的時機針對相對應的病理機轉加以治療。透過此次會議，也讓自己再回頭看目前進行中研究的未來規劃和調整。

關鍵字：失智症、阿茲海默氏症

一、目的

參加阿茲海默氏症協會國際會議(Alzheimer's Association International Conference, AAIC)，此國際會議為每年全世界最重要的阿茲海默氏症(Alzheimer's disease, AD)和失智症相關的國際會議，目的為了解失智症及阿茲海默氏症相關研究最新趨勢和進展。

二、過程

今年 AAIC 於美國加州聖地牙哥(San Diego)舉行，為實體及線上混和(hybrid)之會議，若 COVID-19 疫情趨緩，本來預計參加實體會議並發表壁報論文，另外因為距離之前職於美國進修的南加大醫學院阿茲海默氏症研究中心不遠，也預計拜訪美國的老師，但是因為今年中疫情再起，於今年 4 月申請變更為線上參加並發表 E-poster，並錄製一段說明的影片。本次發表的 E-poster 題目為"Brain reserve is associated with cognition in AD and MCI patients with different vascular risk factors status"(如下圖)，主要為探討 brain reserve 和 vascular risk factors 在 AD 和 MCI 中的關係，根據近年來的研究和我們之前發表的論文(J Am Geriatr Soc.2020;68(1):129-136)，vascular risk factors 和 AD 之間有相當緊密的關係，在我們之前的研究當中 vascular risk factor 的 burden 越嚴重，AD 病人的認知退化速度越快，但是如果這些 vascular risk factor 的控制狀態不同，是否對於病人的認知狀況有影響目前不清楚，此關係背後的原因和機轉也屬未知。在這篇 E-poster 中，我們發現在認知功能相當的 AD 和 mild cognitive impairment (MCI)病人，甚至某部分認知功能較好的 MCI 病患中，vascular risk factors 控制良好的病人，腦部的 hippocampus 體積較小，middle temporal cortex 的皮質厚度較薄，此結果可能暗示控制 vascular risk factors 可以增加腦儲備(brain reserve)，進而抵抗已經比較萎縮的腦實質，讓這些病人保持一定的認知功能。

Brain reserve is associated with cognition in AD and MCI patients in different vascular risk factors status

Wei-Ju Lee, MD, PhD^{1,2,3}, Ting-Bin Chen, MD, PhD³, Hung-Chieh Chen, MD³, Yu-Hsiu Yang, MS³, Jong-Ling Fuh, MD^{1,4}

¹National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan; ²National Chung Shing University, Taichung, Taiwan; ³Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan; ⁴Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan

Dementia due to Alzheimer's disease (AD) is the major type of dementias in the world. In addition to amyloid plaques and neurofibrillary tangles, cerebrovascular disease is another important pathophysiological cause of AD. Cerebrovascular disease is highly associated with vascular risk factors (VRFs). Well-treated VRFs might decrease the risk and progression of AD. However, findings on the impact of VRFs treatment status on cognitive decline after the diagnosis of AD established are unclear, and there is no direct evidence supporting well-treated VRFs can slow down the AD progression.

This study recruited mild cognitive impairment (MCI) and mild AD patients (CDR = 0.5 or 1) with at least one VRF. The treatment status of the VRFs was identified and all participants were evaluated by a standard neuropsychological test battery. FreeSurfer was used to calculate total gray matter volume, hippocampus volume, and AD signature cortical thickness. Cerebrovascular lesions, including perivascular spaces in centrum semiovale, basal ganglia, the presence of lobar cerebral microbleeds, and the volume of white matter hyperintensities were estimated by visual rating scales and Lesion Segmentation Tool for Statistical Parametric Mapping.

We recruited 47 patients (15 MCI and 32 AD) and divided these patients into two groups according to the status of well-controlled or partially-controlled VRFs. In MCI, the patients with well-controlled VRFs had higher discrimination index score of 12-item memory test (11.5 vs. 7.0, $p=0.028$), and more atrophic hippocampus (3482.2 vs. 3554.1, $p=0.033$). In AD, the results of neuropsychological tests were similar between patients with well-controlled VRFs and those with partially-controlled VRFs, but thinner middle temporal cortical thickness (2.4 vs. 2.8, $p=0.011$) and more atrophic hippocampus (2876.6 vs. 3224.6, $p=0.047$) were found in patients with well-controlled VRFs.

Brain reserve in the AD and MCI patients with well-controlled VRFs might contribute cognitive function

Figure. The MCI and AD patients with well-controlled VRFs have more atrophic hippocampus than those with partially-controlled VRFs even though their cognitive functions are similar.

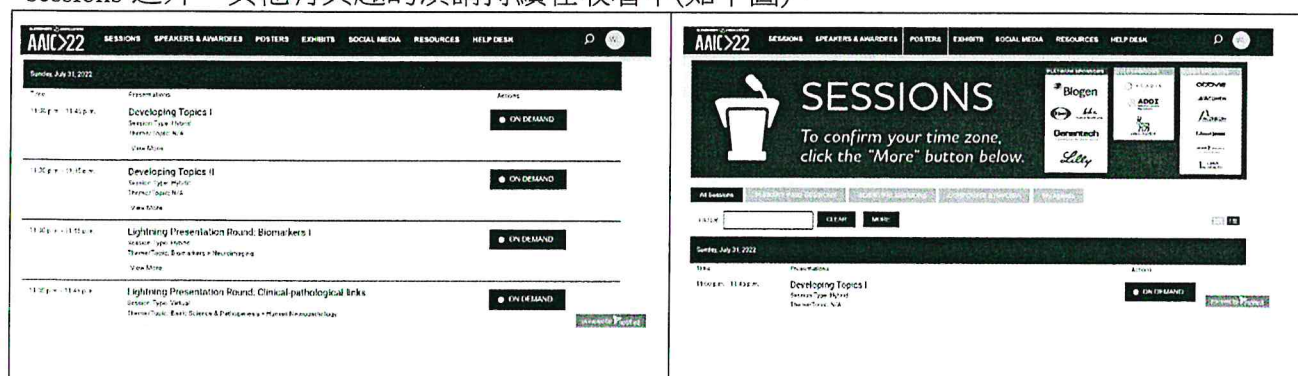
1. Satizabal CL, et al. N Engl J Med. 2016;374:523-32.
2. Lee WJ, et al. J Am Geriatr Soc. 2020;68(1):129-136.
3. Regan C, et al. Neurology. 2006;67:1357-62.
4. Mucke BM, et al. Neurology. 2007;69:1059-9.
5. Helzlsouer EP, et al. Archives of neurology. 2000;57:343-5.

Wei-Ju Lee, MD, PhD
E-mail: weijlee@vghtc.gov.tw

ALZHEIMER'S ASSOCIATION
AAIC 22 ALZHEIMER'S ASSOCIATION INTERNATIONAL CONFERENCE

此次會議的線上平台基本上沿用去年的模式，登入系統後，除了可以 live 收看之外，也提供

on demand 的收看直到 9/30，因為時差的關係，除了會議進行的那幾天晚上收看重要的 plenary sessions 之外，其他有興趣的演講持續在收看中(如下圖)。



三、心得

在這次的會議中，AD 及其他神經退化疾病相關的 biomarker 研究還是相當豐富，這也是目前 AD 和失智症領域最重要的議題。AD 的治療已經 20 年沒有新藥，去年美國 FDA approved 能清除 amyloid-beta 的單株抗體 aducanumab 藥物持續有一些爭議，臨床的效果還是很多專家有疑慮。在治療上一直沒有進展目前認為最可能的原因有二，一是治療的時間太晚，當 AD 病人出現認知功能退化的症狀時，其實腦部 amyloid-beta 堆積早在症狀發生的 20 年前就已經開始，在 amyloid-beta 已經堆積後的 20 年才治療，很多在這 20 年之間已經造成的腦神經細胞損傷已經造成，清除 amyloid-beta 已經來不及，二是認為只有治療 amyloid-beta 是不夠的，AD 背後的病理變化很多，在病理學的研究中發現除了 amyloid-beta 之外，Tau 蛋白的推積、腦血管病變、神經發炎等都在臨床診斷 AD 的病人腦中有很高的比例被發現，但是，要針對這些不同的致病機轉治療，要先能夠有可靠的腦部影像或血液/腦脊髓液 biomarker 來協助診斷和分類每個病人腦部的各種病理變化之嚴重程度，在治療上才有機會各個擊破。

在此次大會中，血液中的生物標記研究和腦部正子攝影研究還是最重要的部分，畢竟和腦脊髓液相比，還是屬於侵入性較少的診斷方式。在正子攝影部分，amyloid 正子攝影已經相當成熟，目前本院也可以執行，目前還在發展的是 Tau 和 alpha-synuclein 的正子攝影，Tau PET 的 tracer 目前在美國使用最多的為 ^{18}F Flortaucipir，因為 Tau PET 的 binding-pattern 相對於 amyloid PET 比較 heterogenous，但是目前還沒有一致的分析方式，大部分的研究都需要使用細切的 T1 brain MRI 當作模板，融合 PET 的影像來作半定量分析。在 alpha-synuclein 部分，有一個新的 ^{18}F ACI-12589 tracer 被提出來，在初步病理和臨床的研究上(在 multiple system atrophy 病人)看起來對於偵測腦部 alpha-synuclein 並區分其他異常蛋白質：amyloid-beta, Tau, and TDP-43 有不錯的效果。未來應該可以期待使用各種正子攝影的 tracer 來確認病人腦部的各種神經退化病理機轉來協助診斷。

在血液 biomarker 部分，本次大會討論度最高的為 phosphorylated tau (p-Tau)和 glial fibrillary acidic protein (GFAP)，在超敏感 ELISA 偵測技術的進步之下，包括 Quanterix 公司的 Simoa 技術和 MSD 公司都已經開發出偵測血中各種不同 p-Tau 和 GFAP 的工具。血中的 p-Tau 高低除了可以一定程度反應腦部 Tau 的堆積程度之外，很多研究也發現對於腦部是否有 amyloid 的堆積也

有很好的預測效果，此結果間接證實在 AD 的病理變化中，amyloid 會 drive 下游 Tau 的堆積。在臨床應用上，血中 p-Tau 的濃度除了協助診斷的準確度之外，對於預測未來認知功能的退化也有很好的價值，在一個 600 多人的研究中，amyloid 和 Tau 這兩項 biomarker 都異常的 subjective cognitive decline(自己覺得認知功能減退，但是認知功能測驗結果正常)個案，平均追蹤 3 年之後，惡化為 dementia 的 hazard ratio 相對於 amyloid 和 Tau 這兩項 biomarker 都正常的個案為 20.2，另外在一個 pooling 1235 個認知正常個案的研究中，amyloid 和 Tau 這兩項 biomarker 都異常的 participants 經過平均 43 個月的追蹤，50% 的 participants 惡化為 MCI，這樣的結果都支持在臨床上使用來當作確認未來惡化風險的工具。在目前沒有有效的藥物和希望能夠在疾病早期發展新的治療藥物的狀況下，我們確實需要可靠的 biomarker 來確認那些個案是屬於認知退化高風險的族群。

GFAP 為 astrocyte activation 的一個 biomarker，在第一天的 plenary session 中，法國的 Carole Escartin 教授報告了 astrocyte 的 activation 為 neuroinflammation 的一個部分，透過 JAK-STAT3 pathway 活化的 astrocytes，對 AD 是有害的，但是對於 Huntington's disease 卻是有益的，在不同的疾病模式下卻有不同的作用，這個結果也支持了之前的研究認為 neuroinflammation 在不同疾病或是相同疾病的不同階段中的作用可能不同，在早期的 neuroinflammation 對於神經細胞可能是有益處的，可以清除一些有害的物質，但是如果後續 neuroinflammation 持續太久或影響範圍太大，反而會造成神經細胞的傷害。在臨床研究上，目前血液中的 GFAP 被認為可能是一個在 AD 初期 astrocyte activation 相關 neuroinflammation 造成神經退化的 biomarker，未來還需更多研究來確認臨床上的意義。

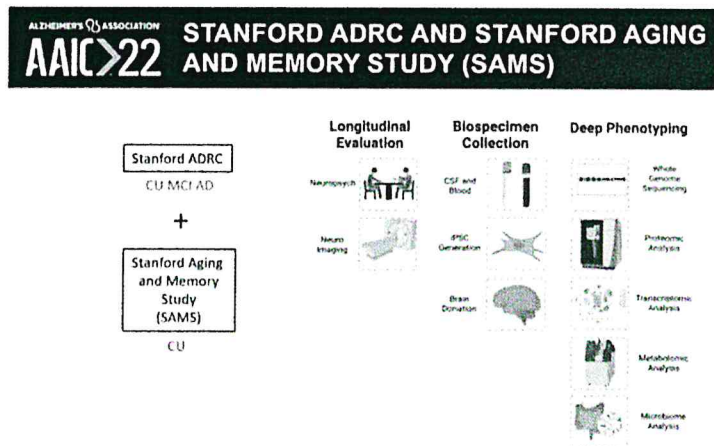
我認為 AD 或神經退化疾病相關的 biomarker 應是有他的時序性上的變化，而且是 dynamic 的，在 AD 長達 20 年的病程中，每個時間點的 biomarker 變化是不同的 pattern，我們需要持續 longitudinal 的研究來觀察每一個致病機轉介入此疾病的時間點，在不同時間點使用不同的預防或治療的方式才能成功治療這類的神經退化性疾病。在此前提之下，能夠早期辨認出高風險族群進行追蹤研究是很關鍵的步驟，但是在實際研究上也不可能到社區隨機抽樣民眾來抽血或做正子攝影，針對前述臨床表現 subjective cognitive decline 的個案應最合理的想法，另外如果可以結合 polygenic risk score 來做一個篩選工具可能會更有效率。另外今年還是有很多針對 vascular risk factors 或是腦部血管的病變在失智症上的研究，因為 vascular risk factors 相對於 amyloid、Tau 等等神經退化的病變是相對可能可以預防或治療的。

另外一個令我印象深刻的 plenary session 為 Thomas G. Beach 教授的演講，Dr. Beach 為資深的神經病理學教授，他在年輕的時候就觀察到失智症的臨床診斷和最後的病理診斷常常不一致，後續的研究也證實了就算是失智症的專家，臨床診斷的準確地也就約 80%，他提出了一個"Reductionism"的觀念，利用各種的分類方法、診斷條件來盡量讓臨床診斷靠近病理診斷，把看似雜亂無章的原始資料能夠歸納為數個分類，此概念目前也延伸到利用 biomarker 來做 AD 的診斷，在美國有很多的 biomarker 研究能夠和病理的結果來互相驗證，而進一步延伸到實際臨床的應用。另外一個臨床診斷和病理診斷很大的不同是臨床醫師很少診斷病人是兩個疾病甚至更多疾病同時發生，但是在 AD 病人的腦中，至少 50% 都有兩種以上的病理變化，

Dr. Beach 的研究中，55%有 alpha-synuclein，41%有 TDP-43，30%有腦血管病變，年齡越大這些腦部病理變化的種類越多，這些腦部病理變化和臨床症狀的關係其實還不清楚，那些病變是 drivers，那些病變是 passengers，這都有待臨床長期追蹤的 biomarker 研究，他也提出未來更進一步”Reductionism”的可能目標要朝向 DNA or RNA 的診斷，就如同之前提到的 polygenic risk score。

四、 建議（包括改進作法）

1. 針對 AD 或相關神經退化性疾病的研究，一個多面向且長期追蹤的 cohort 是必要的基礎，以美國 Stanford Alzheimer’s disease research center (ADRC)的作法(如下圖)，或是職之前進修時在全美前 5 個 ADRC 之一的南加州大學所見，都是類似的作法，目前我們進行中的研究計畫也是基本上根據此想法進行，



只是經費規模無法和美國相比，目前針對必要收集的資料持續累積，未來應對於收集的資料進行加值，如在腦部影像部分，目前臨床上對於特定 phenotype 病人的 brain MRI 使用固定機器、使用細切可供後續進行影像結構分析的 protocol 進行攝影，使用固定

的軟體（如：FreeSurfer、SPM）進行影像重建(reconstruction)和切割(segmentation)，能夠輸出結構分析後腦部特定區域的體積或皮質厚度數值。目前於中榮進行研究 Brain MRI 掃描攝影部分已有完整合作機制，只是取得影像之後，後端影像分析處理部分可能需要研究部或是尋找中興大學相關專長專家合作建立一個影像處理的 pipeline。

2. 基因和血液 biomarker 研究上，目前由 TPMI 的協助持續，分離 DNA 進行 SNP array 或 NGS 分析，另外持續參與全國多中心研究計畫，與其他醫學中心和中研院合作累積足夠病人進行 GWAS，未來能夠進一步計算 polygenic risk score；血液檢體儲存分裝供未來 biomarker 測定使用持續進行中。
3. 心血管疾病會加重 AD 的病程進展，但是治療心血管疾病是否會影響 AD 關鍵的病理變化，如影響 amyloid 或 Tau 的堆積，或是減少神經發炎，背後的原因和機轉都需要進一步研究，只是測定 biomarker 的經費需求較高，如果要針對多種 biomarker 研究，經費的需求會十分可觀，如果只針對其中一兩種 biomarker 研究，又覺得不夠廣，這部分將努力申請研究計畫來持續進行研究。
4. 正子攝影是診斷失智症和神經退化疾病重要的工具，可由核醫科嘗試開發新的 tracer 和發展半定量分析的工具。

五、 附錄



CERTIFICATE OF ATTENDANCE

This is to certify that

Wai-Ju Lee

has successfully attended AAIC 2022 Conference

Alzheimer's Association International Conference® (2022)

July 28-30, 2022 – Pre-conferences and workshops
July 31 – August 4, 2022 – Annual conference

San Diego Convention Center, San Diego, California