

出國報告（出國類別：開會）

2019葡萄牙阿茲海默氏症及巴金森氏  
症國際會議(The 14<sup>th</sup> International  
Conference on Alzheimer' s &  
Parkinson' s disease)

服務機關：高雄榮民總醫院精神部

姓名職稱：朱哲生主治醫師

派赴國家：葡萄牙

出國期間：2019/03/24-2019/04/02

報告日期：2019/04/08

## 摘要

隨著高齡化社會來臨，老化相關的神經退化疾病如失智症和巴金森氏症會越來越多，根據最新台灣失智症協會統計，台灣於民國 107 年 12 月底失智人口約有 282,364 人，占全國總人口數 1.2%，亦即每 84 人中有一人是失智者。持續增加的失智症對病人本身、周遭家人，甚至是整個國家社會帶來巨大的影響。

在失智症的分類上，最常見的則是阿茲海默症(AD)。近年來因為美國知名影星羅賓威廉斯的關係，路易氏體失智症(DLB)漸漸為人熟知，DLB為第二常見的退化性失智症，特性為除認知功能障礙外，在早期就可能伴隨著身體僵硬、手抖、走路不穩、重複地無法解釋的跌倒現象。而DLB又與巴金森氏症(PD)屬於光譜的兩端，因此除了了解AD之外，更需要深入了解DLB和PD的關係，對於失智症才可以更深入了解，並進而幫助患者。

2019年AD/PD即將在葡萄牙里斯本舉辦第十四屆國際會議，此會議乃現今世界上最盛大的失智症會議之一，筆者有幸有機會參與此盛會，希望可以學得新知識，搭配自己的臨床經驗，給予患者最適當的幫忙。

## 關鍵字

失智症、路易氏體失智症、巴金森氏症

# 目次

一、目的.....	4
二、過程.....	5
三、心得.....	10
四、建議.....	12
附錄.....	14

# 本文

## 一、進修目的

根據內政部107年12月底人口統計資料估算：台灣65歲以上老人共3,433,517人(已經占全人口的14.56%)，表示目前台灣已經正式邁入老年社會，健康老化的概念引起越來越多的重視，然而目前台灣面臨的卻是日益增加的失智症人口，根據台灣失智症協會統計，目前台灣失智人口約有282,364人，占全國總人口數1.2%，亦即每84人中有一人是失智者。持續增加的失智症對病人本身、周遭家人，甚至是整個國家社會帶來巨大的影響。失智症是指「一個心智成熟的成年人，在老年其發生漸進性的智能退化，這種漸進性的智能喪失，足以妨害病患的社會職業功能及其自我照顧能力」。

在精神科醫師訓練過程，對於失智症的診療多是在處理失智症患者伴隨的精神行為症狀(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, BPSD)，門診則是失智症評估及治療。對於失智症的認識和處置已有基本的概念，然而筆者目前正專精失智症相關的領域，希望對於失智症有最新的認識，希望可以在國際會議上聽取相關新資訊，因此開啟了這次短期考察的契機。

## 二、過程

### 3/24-3/25

從桃園搭乘荷蘭航空至阿姆斯特丹轉機，經過22小時抵達葡萄牙里斯本

### 3/26

今天的活動主要是pre-conference course，有三個主題，筆者參加的主題題目為the promise and pitfalls of real world evidence in AD，相對言而，會前會多帶有點教育性質，所以聽起來並不難，會中其實也大略勾露出了接下來幾天的概況，開始先介紹不同國家對於AD的觀點(有美國，歐洲，澳洲觀點)，從目前我們知道AD有什麼大概的證據，帶到生物指標(不管是血液或是影像學)，當然也提到了目前所面臨的限制，最後則是回歸病人本身，從病人的觀點來看到失智症。

### 3/27

此次會議是六天的會議，在葡萄牙里斯本國際會議中心舉辦，此次會議共有來自73個國家，3864名參與者。內容涵跨7個plenary speech，75個symposium，可以稱得上世界上關於失智症領域最為盛大的會議之一。筆者於此次會中海報發表，題目為Comparative effectiveness and safety of anti-dementia medications for dementia with Lewy body: a systematic review and network meta-analysis，內容比較目前RCT文章中各

種藥物的效果，Outcome則為療效(認知功能和失智症合併行為症狀BPSD)，和安全性(惡化動作症狀及退出)，結果顯示Memantine 20mg對於BPSD效果最佳，Donepezil 5mg and 10mg對於認知功能效果最佳，若能合併Memantine和Donepezil似乎可以考慮使用在合適的DLB病人身上。

關於海報的部分，此次會議約有八成以上都是關於基礎分生，動物研究，反而臨床文章多在二樓邊陲處，而selected oral presentation清一色是基礎研究，可見大會對於mechanism的重視，這讓以臨床研究的筆者而言，接收新知識有點吃力，而且若要聽取相關的symposium，則是需要仔細尋找符合自己的clinical topic，因為這是第一次參加AD/PD會議，未來如果選擇相關會議，或許可以從ADI(Alzheimer's disease International)這方面來尋找，就筆者所知，這一類會議或許更會貼近臨床需求。

### 3/28

筆者在台灣的時候已經事先booking一個很有趣的活動，Meet the professor，這個之前的國際會議沒有遇到，簡言之，就是看想跟哪一個教授吃午餐，就可以上網預定，筆者預定是與Professor Wilcock，目前專精研究AD的神經發炎對於認知功能的影響，同桌的有兩位來自新加坡、一位來自印度、一位來自巴西的學者，印度和新加坡都是主

要待在實驗室專職研究，而來自巴西的剛好也是精神科醫師，主要從事臨床工作，跟筆者的經歷比較類似，所以我們也分享了台灣和巴西目前失智症的現況，以及我們如何治療BPSD的病人，最後也討論了失智症患者合併憂鬱症的治療困境。至於，美國Wilcock教授，給筆者感覺非常平易近人，她會適時與不同的參與者開啟話題，亦會主動丟問題期待與我們互動，是個非常有趣的經驗。

### 3/29

DLB的生物指標為何?今天聽到了許多有趣的題目，例如 Abeta-1-42/Abeta-1-40 ratio 仍然佔有一席之地，主要原因不難理解，因為DLB約有一半以上都有AD pathology，所以生物指標呈現方式的確和AD有所類似。另外在clinical features of AD, vascular dementia的 symposium中聽到，vascular risk在失智症所扮演的腳色，甚至Vascular burden越高，BPSD的程度會更加明顯，這個研究和筆者平日的臨床經驗不謀而合，的確某些研究BSPD而需要急性科急性病房住院的患者，經過檢查，常呈現lacunar infarction或至少SAE change，這類患者若使用Memantine (減少neuro-toxicity)之後，有一部分患者會呈現明顯改善。

3/30

今天筆者參加由世界知名阿茲海默氏症學者Professor Cummings所主持的Symposium，內容聚焦在最新Anti-Amyloid-beta monoclonal antibodies的進展，會中雖然提到了最近幾個最新clinical trial的failure，但主持人還是強調從先前的失敗中我們離成功會越來越近，也提到未來關於Anti-amyloid antibodies需要注意ARIA-E(amyloid-related imaging abnormalities-cerebral edema)的特殊副作用，ARIA-E主要原因為腦血管屏障的內皮接合處崩壞(breakdown of the tight endothelial junctions of the blood-brain barrier)，過去solanezumab的研究中大約有0.78%產生此副作用。關於trial的設計方面，Speaker Professor Van Dyck指出可以參考Leveraging study的設計，期待會有更正向的結果。最後比利時教授Engelborghs用深入且出的演講帶出目前biomarker的概況，會中也再次強調了Abeta-1-42/Abeta-1-40 ratio仍是具有區別AD和其他失智症，亦可以當成疾病進展的指標。會後的綜合討論，有幾個不錯的問題，例如Anti-amyloid Ab是否對於BPSD有所幫忙，Cummings使用他的研究表示，跟控制組相比，的確是有所幫忙，至少疾病進展改善後，BPSD並不會更嚴重，會維持最初的程度，甚至改善；另一個問題則是，使用Abeta-1-42/P-tau ratio是否更好，這個問題比利時教授Engelborghs是持較反向的態度，他指出畢竟Abeta-1-42是專一性很差的生物指標，故



無法和Abeta-1-42/Abeta-1-40 ratio一樣有效；最後有人提出，Biomarker  
是否可以區別Subtype of AD，例如是frontal variant of AD or PCA等，目  
前是無法區別，但藉由Amyloid PET的topography或許是可以做出區別，  
but CSF cytokines could not。

biomarker

### 3/31-4/1

從葡萄牙里斯本搭乘荷蘭航空至阿姆斯特丹轉機，經過18小時抵達台  
灣桃園機場

### 三、心得

#### 臨床藥物的暫時失敗

這一兩年每隔一段時間，就會在頂尖期刊發表amyloid antibodies 藥物實驗失敗的報告，過去筆者有注意到這些訊息，看了頂多想，「哀阿，怎麼又失敗了」。這一次會議，有principle investigator(原本是臨床醫師，後因為期待更新藥物的發展而成為專職的研究人員)在台上分享研究的過程，甚至在會場中撥放了藥物研究的影片

([https://www.youtube.com/watch?v=5PVpPN\\_8bH4](https://www.youtube.com/watch?v=5PVpPN_8bH4) 可以看到預告片

Turning point)，影片中描訴了一群研究人員如何戰戰兢兢的從事trial，一群分析人員如何在解盲前萬分期待(覺得一定會成功)，而在解盲後卻陷入一片信心潰堤的狀態，影片也分享他們如何在接下來的記者會，學術發表會承認trial的失敗，當天，筆者感受到的不是對於藥物失敗，學術失敗的感覺，而是，這一群研究人員對於「又」無法立即的且實質的幫忙深陷AD折磨的愧疚感。原來，在筆者先前匆匆看過abstract 文章背後，其實是有多麼大的一層意義，在筆者診治患者時，自己也常陷入為什麼患者還是持續的退化，甚至在筆者追蹤兩年左右就死亡，每當筆者把所有目前能用的藥物都用上，卻還是只能眼睜睜看著患者認知退化到需要total dependent。原來，有更多人持續不懈的為了研發更好的治療來努力，而且他們是如此的無私和奉獻，這種態度只能親

臨現場才能真切感受到。

## 研究方向

這一次筆者是張貼臨床研究海報，被分配的位子屬於「邊疆地帶」，海報區分成一樓主會場和二樓走廊處，筆者附近的海報處都是關於臨床的研究，所佔比例可能是所有海報的兩成，而在主會場的海報則是基礎分子生物領域為主，來張貼海報的幾乎都是專職在大學研究室的學者，這讓先前多參加臨床學術會議的我而言，有點像走進了大觀園，看看許多非常炫的研究呈現方式，一堆電泳圖，大概只有大學時代學化學的時候才碰到，看到許多的研究，讓筆者有崇拜和羨慕的感覺，然而畢竟筆者仍須以臨床研究為主，大概也無法像專職的研究人員專精，可能我也待不住那麼久的實驗室吧，期待，有一天偉大的基礎研究人員能快一點將他們所發現的實際用在患者身上。

#### 四、建議

首先要感謝院方支持與鼓勵，協助年輕醫師有機會到國外參加會議，期間遇到一些自費到葡萄牙參加 ADPD 的他院醫師，聽聞本院補助，都非常羨慕，筆者也感受到近幾年來院方對於研究的支持和大力鼓勵，讓醫師無後顧之憂，著重於臨床事務外，亦努力在學術上面有所精進。

為了面臨失智人口的增加，對於個人、家庭甚至於整理社會國家所帶來的嚴重衝擊，可以感覺到世界各國多積極從事相關臨床研究，其中尤其令筆者驚豔的是，對於基礎臨床研究的重視，期待從這些基礎研究中帶來突破性的治療進展。高榮為臨床醫學中心，對於基礎研究著墨的確比醫學院附設醫院來的少，因為近期院方多與周邊大學院所合作，這一部分提供了良好契機，在醫院的醫師可以提供臨床經驗和合適的病人群族與大學院所更加密切的合作，尤其是基礎臨床的研究部分，甚至，醫師可以參與研究其中，未來發表論文時，若能以臨床成果佐以基礎研究驗證，此等文章的質和量都會大大的提升。

目前失智症的治療，不再是以臨床症狀為診斷及治療標準，反而往疾病前期推進，早期診斷早期介入，這需要影像醫學和血液生物標記檢測的幫助，才能進行。近期院方已經引進類澱粉蛋白正子攝影 (Amyliod PET)，然而因為需要自費且單價貴(做一次六或七萬元)，就

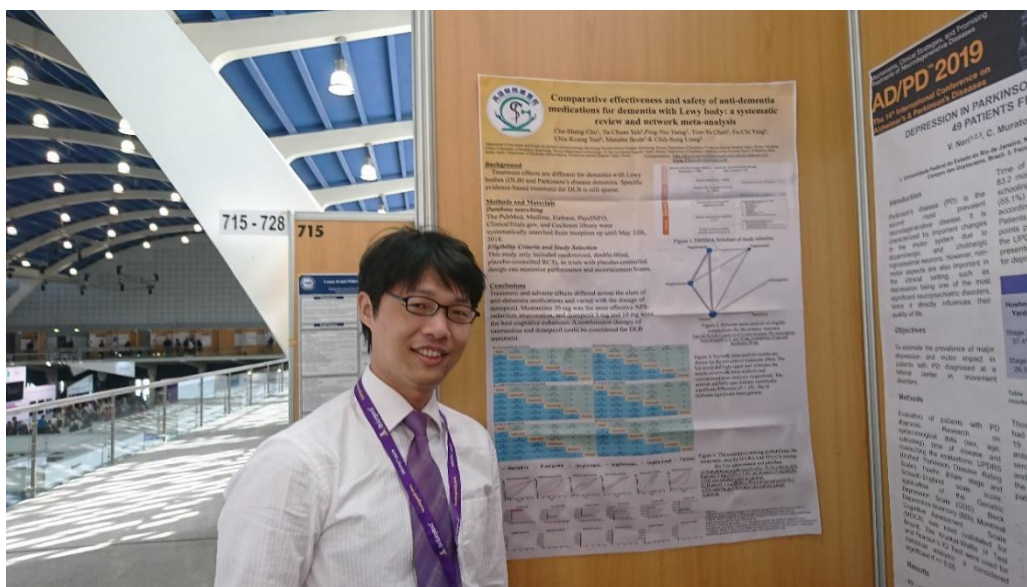
筆者所知，目前醫院尚未有人接受這一個檢查。另一方面可以積極研究的方向，則是血液生物標記，期待未來若有相關檢驗 kit 出來，希望院方也可以及時引進，用於早期診斷患者，提供患者及時且有效的衛教和介入措施。

# 附錄

非常有氣勢的會議大門



張貼海報



海報區及交流場域



與教授有約的活動(meet the professor)

