

核子醫學分子影像應用於阿茲海默症之診斷探討

臺北醫學大學實驗動物中心 助理研究員

張剛璋 博士

1. 前言

癡呆症已成為全球醫學和衛生政策的主要挑戰，其中阿茲海默症(Alzheimer's disease, AD)是新世紀中神經退化性疾病最常見之癥狀。該疾病是由德國心理學醫師Dr. Alzheimer於1906年所發現與命名，臨床上造成記憶和認知功能的障礙，是屬於老年人之神經退化性腦部疾病。

阿茲海默症廣泛的影響包括言語和非言語的腦部記憶空間體，造成語言和語義知識的認知障礙、行為功能和空間能力障礙，目前臨床神經心理學也藉評量與問卷評估是否罹患該疾病。但此功能性的障礙，是導致於何種細胞病理學、基因缺陷抑或是環境影響，目前研究尚不清楚。

阿茲海默症是一個漸進式神經退化性障礙疾病，導致漸進性的失憶和認知功能衰退，其病理特徵為瀰漫性A β 蛋白(澱粉樣蛋白， β -amyloid)之退化性神經斑塊(Senile plaque, SPs)與過度磷酸化之tau蛋白(hyperphosphorylated tau protein)導致的神經纖維糾結(Neurofibrillary tangles, NFTs)，詳見註1。

阿茲海默症的發展有六個階段：退化性神經斑塊與神經纖維糾結的發展起源於橫內嗅(transentorhinal)(第 I 及 II 期)；移轉至內嗅皮質(entorhinal cortex)、海馬迴(hippocampus)與杏仁核(amygdale)(第 III 及 IV 期)；然後轉移至皮層區(neocortical)(第 V 期)；最終退化性神經斑塊與神經纖維糾結充滿於運動神經及感覺神經元區(第 VI 期)。而 A β 的沉積被視為阿茲海默症退化性神經徵兆的重要起源，主要影響神經元變性的啟動，並作用於一些邊緣的結構如前腦核(forebrain nuclei)等，並產生毒素而影響神經元細胞轉變為神經斑塊的形成。近期研究結果顯示 tau 蛋白於老化神經元之磷酸化現象也會造成退化性神經斑塊的產生，故 tau 蛋白之磷酸化是與 A β 蛋白的沉積有關。

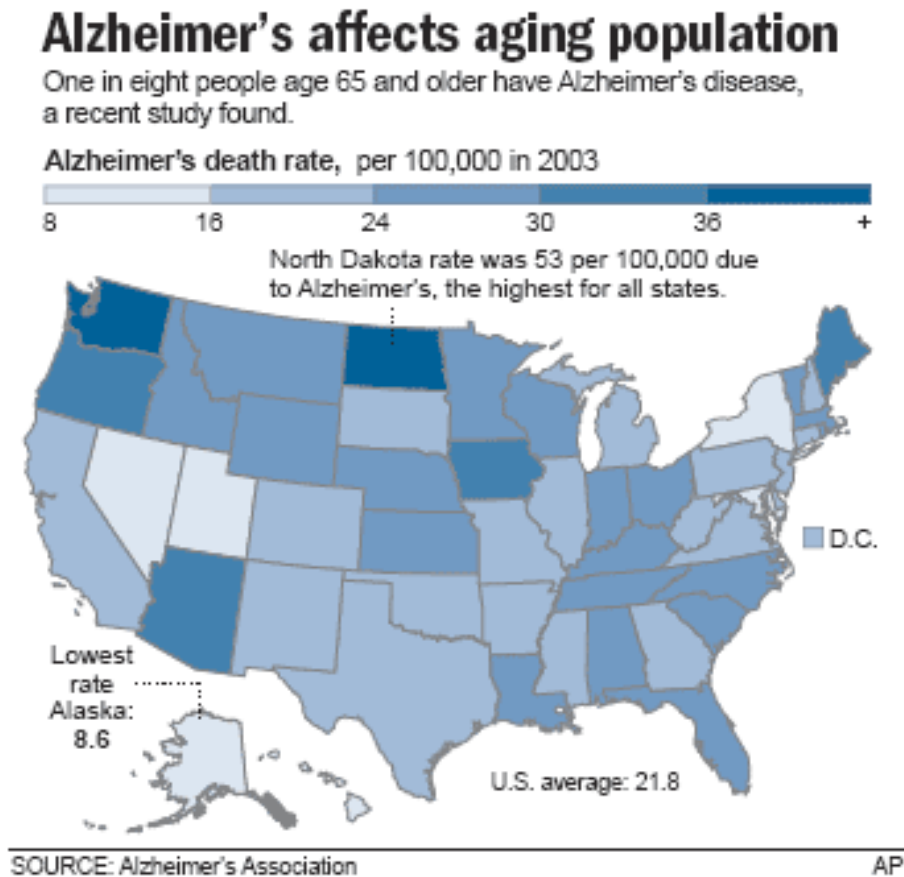
於阿茲海默症患者腦部病理學解剖分析顯示，腦內退化性神經斑塊和神經纖維糾結的沉積可供為此病症最明顯之檢測證據。目前阿茲海默症患者的診斷方式建立於是否於腦部存在有 A β 澱粉樣蛋白或是 tau 蛋白神經纖維糾結。若是針對阿茲海默症可提供早期之診斷改進，將可在病情發展早期進行有效療法，並提高治療藥物臨床試驗的效率。

註1: 其中 A β 之生成原因是因為體內 APP(A β precursor protein)蛋白酶退化，導致 β -切割酶(β -secretase)和 γ -切割酶(γ -secretase)改變 APP 分解代謝反應，導致過多的 A β 蛋白的產生。而過多的 A β 蛋白，導致許多正常與不正常的機制，可能是造成神經退化性之起始點；斑塊和 NFT 的沉積與阿茲海默症症狀密切相關，可導致神經元損傷和死亡，可溶性 A β 蛋白和 tau 可協同作用推動神經元向疾病狀態發展，而與它們沉積為斑塊和纏結。阿茲海默症中，胞內的可溶性 A β 增加可導致 tau 異常磷酸化，使其以可溶性單體形式從微血管中釋放出來，其中 tau 從軸突遷移，tau 能夠結合併酪氨酸激酶 fyn，從而引起 fyn 的水平增加，導致 GluN2B NMDA 受體發生磷酸化並趨向於穩定，間接增強 A β 毒性。

2. 流行病學統計

2.1 全球失智症人口快速增加

阿茲海默症歸屬於老年癡呆症之中，為美國最常見的老人疾病(圖一)，主要影響 80 歲以上的老人(罹患率約 40–60%)。美國於 1990 年的流行病學統計顯示，約有 400 多萬美國人罹患阿茲海默症，在目前對此疾病無治療方法下，預估於 2040 年將會增加至少五倍以上。另外，依據國際失智症協會(ADI) 2019 年全球失智症報告，估計全球有超過 5 千萬名失智者，到 2050 年預計將成長至 1 億 5 千 2 百萬人，每三秒就有一人罹患失智症；目前失智症相關醫療照顧成本為每年一兆美元，且至 2030 年預計將增加一倍。



圖一、老化人口影響下，全球約有 2 千六百萬人次與 5 百多萬的美國人口的罹患率。

2.2 台灣失智症盛行率及人口數

根據亞洲的流行病學統計，在亞洲人口比例快速增加情況下意味著於 20 年後，亞洲地區阿茲海默症病患族群的大小將成為全球最大的族群，也因此相對需要更多的醫療照顧用在此疾病上。

於臺灣地區，老年人的比例已迅速從 7.03 % (1993 年) 增至 10.4 % (2006 年)，此增加比例屬於全球增加最多族群中之一員。據估計台灣地區二千三百萬居民中約有 14 萬人罹患阿茲海默症，而到 2050 年將會增加至二十萬人次。依據衛生福利部(民國 100 年)委託台灣失智症協會進行之失智症流行病學調查結果，以及內政部 108 年 12 月底人口統計資料估算：台灣 65 歲以上老人約 360 萬人，其中輕微認知障礙(MCI)有 65 萬人，佔 18.16%；

失智症有 28 萬人，佔 7.78% (包括極輕度失智症 114,336 人，佔 3.17%，輕度以上失智症有 166,506 人，佔 4.62%)。也就是說 65 歲以上的老人每 12 人即有 1 位失智者，而 80 歲以上的老人則每 5 人即有 1 位失智者。另外，各年齡層之失智症盛行率如表一，75~79 歲 7.19%、80~84 歲 13.03%、85~89 歲 21.92%、90 歲以上 36.88%，可見年紀愈大盛行率愈高，且有每增長五歲，失智症盛行率倍增之趨勢。

表一：五歲分年齡層失智症盛行率

年齡(歲)	65~69	70~74	75~79	80~84	85~89	≥90
失智症盛行率(%)	3.4	3.46	7.19	13.03	21.92	36.88

資料來源：台灣失智症協會(<http://www.tada2002.org.tw/About/IsntDementia>)

該研究以民國 108 年 12 月底內政部人口統計資料，以及上述各年齡層失智症盛行率計算，台灣於民國 108 年 12 月底 65 歲以上失智人口約 28 萬人。該研究依據挪威於 2019 年最新的研究結果，以千分之 1.6 作為 45-64 歲失智症盛行率之參考，估算台灣 45-64 歲失智症人口超過萬人 (約 11,319 人)，加上 65 歲以上失智人口，推估民國 108 年 12 月底台灣失智人口約 29 萬人，佔全國總人口 1.24%，亦即表示目前在台灣每 80 人中即有 1 人是失智者。

表二：台灣失智人口推估中推計 (仟人)

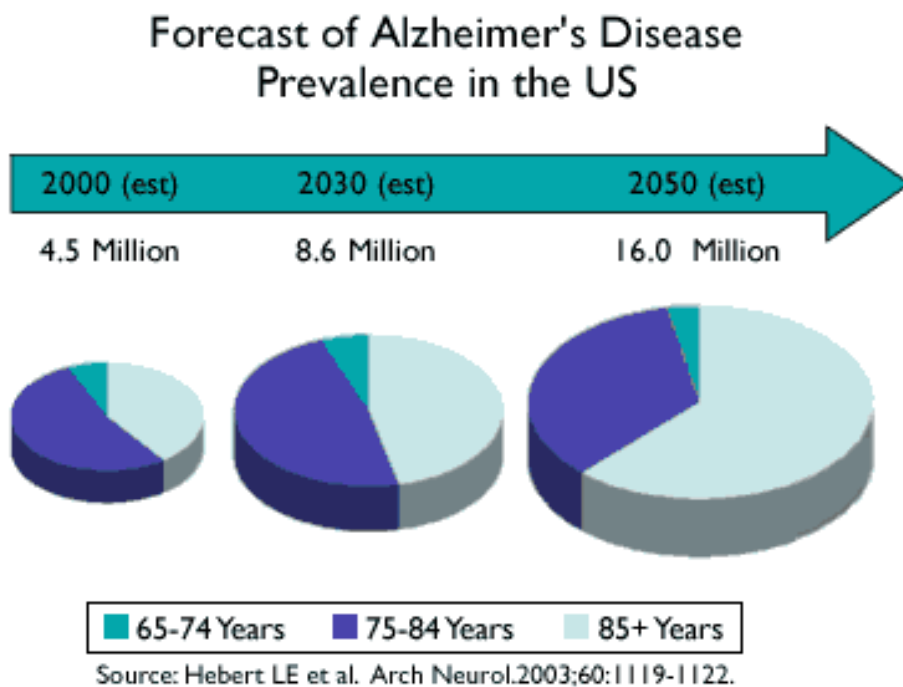
民國年	110 年	115 年	120 年	125 年	130 年	135 年	140 年	145 年	150 年	154 年
全國總人口	23,614	23,566	23,370	22,956	22,309	21,470	20,486	19,406	18,277	17,352
45-64 歲失智人口數	11.40	11.67	11.47	11.11	10.77	9.91	8.90	7.96	7.18	6.56
65 歲以上失智人口數	301.54	367.26	453.48	554.31	668.50	769.33	828.43	861.88	881.56	885.79
65 歲以上失智盛行率	7.59%	7.51%	7.88%	8.65%	9.70%	10.42%	11.01%	11.59%	12.02%	12.39%
失智總人口	312.95	378.94	464.96	565.42	679.27	779.25	837.33	869.84	888.74	892.35
失智總人口佔全國總人口比	1.33%	1.61%	1.99%	2.46%	3.04%	3.63%	4.09%	4.48%	4.86%	5.14%

資料來源：台灣失智症協會(<http://www.tada2002.org.tw/About/IsntDementia>)

在醫療水準增進的時代下，老年人口年齡的提高，也導致將來需要花費更多的經濟和社會價值於治療或照顧阿茲海默症病患身上。無論是患者之家庭成員和病患照料人員都直接面對患者認知功能無法恢復的漸進性退化。據統計每年針對阿茲海默症患者護理部分的直接和間接照料費用即接近 1000 億美元。

阿茲海默症是屬於漸進性造成認知功能的缺乏或障礙，其中早期階段的特徵為近期所發生的事件的記憶障礙。隨著新世紀的開始，它的罹患率越來越日益明顯，此因也是由於醫療技術的進步使人類對於其他致死疾病的預防與治療都有一定水準，也相對導致阿茲海默症此類慢性神經性退化疾病的盛行。而現今的醫療診斷技術，僅僅在於利用神經心理學的評量方式進行評估作業，此類之診斷方式欠缺針對疾病的敏感性與專一性。台灣失智症協會依據國家發展委員會之全國總人口成長中推計資料²，推估未來的 46 年中台灣失智人口數以平均每天增加近 36 人，每 40 分鐘增加 1 位失智者，如此快的成長速度，因此值得各界重視並及早準備。（資料來源：台灣失智症協會：

<http://www.tada2002.org.tw/About/IsntDementia>）。



圖二、依美國流行病學統計：針對阿茲海默症統計 65 歲以上和超過 85 歲的老人有 10%與 50%的罹患率。故全美有 450 多萬美國人罹患阿茲海默症，預估到了 2050 年，罹患人數可能增至 1320 萬人次。(By Alzheimer's Alliance of Northeast Texas)

² 版本為 107 年 8 月 30 日公告之「中華民國人口推計(2018 年至 2065 年)」

3. 阿茲海默症臨床診斷

許多公共衛生組織已經開始針對阿茲海默症給予高度的重視與管理。目前臨床針對阿茲海默症的診斷方式依然是沿襲上個世紀的神經心理學評量與腦部神經病理學的染色方式進行鑑別。此類的神經心理學包含針對阿茲海默症患者之記憶力、語言功能、認知、專注力，和個人行為部分進行評估的臨床測量。但是目前在臨床判讀上仍有許多的缺失，例如當依據評量檢測出罹患阿茲海默症時，通常病患已發展至腦部神經病變已發生至嚴重階段，對於病患的治療已無功效，且此類評量對於腦部 A β 的累積狀況並無法得知故對於病患並無明顯助益。且經研究指出，阿茲海默症病患腦中神經纖維糾結與退化性神經斑塊的累積，會早於臨床症狀出現之前的 20 至 40 年。

針對 A β 的判讀現今也僅有透過於患者死後腦部病理組織切片的染色以確立是否含有退化性神經斑塊和神經纖維糾結的存在。故針對阿茲海默症患者早期診斷，將有助於患者進行療程規劃。然而現今針對癡呆症早期臨床診斷利用掃描式的傳統成像技術，例如電腦斷層掃描(CT)、核磁共振(MRI)對於阿茲海默症病人和健康者現階段是無法識別。若是可針對阿茲海默症的早期診斷給予改進，將可提升早期病徵之有效治療並提高治療藥物臨床試驗的效率。

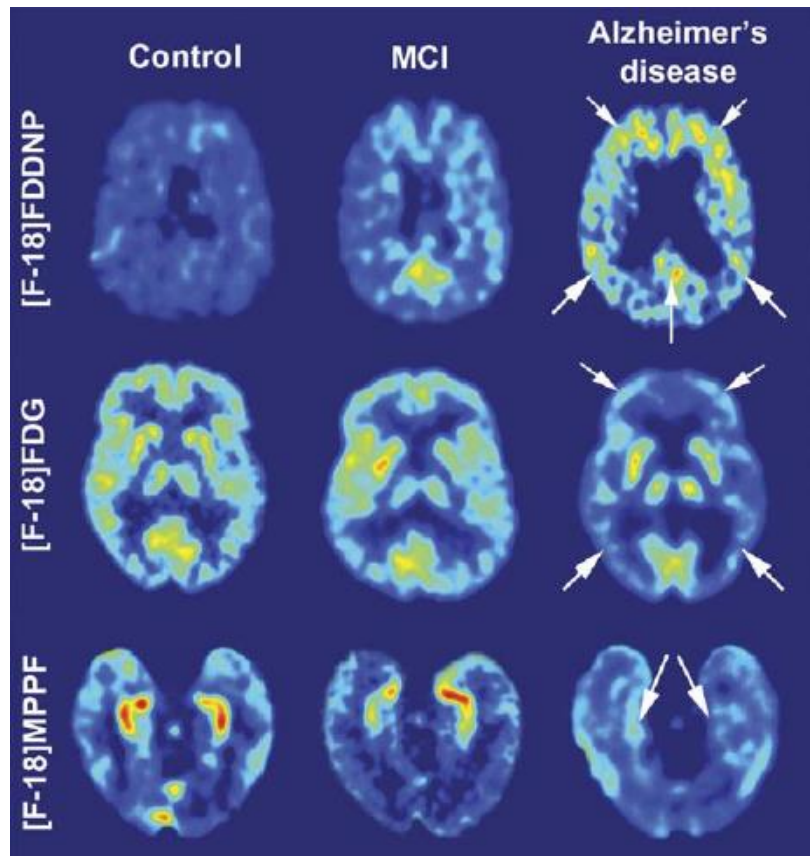
4. 核子醫學分子影像之應用

利用核磁共振影像成像技術，如電腦斷層掃描(CT)，或是核磁共振影像技術(MRI)，期望以非侵入性的檢測方式針對退化性神經斑塊和神經纖維糾結發生病變的位置進行初步的定量，目前尚有困難，如腦部區域的高解析度掃描工作，需過久的時間(約20小時)，故現今要利用一些電腦斷層掃描或是核磁共振影像技術，目前尚有限制。

正子電腦斷層造影儀 (Positron emission tomography, PET) 及單光子放射電腦斷層造影儀 (Single photon emission computerized tomography, SPECT) 的發明則是利用核醫分子影像醫學技術，進行功能性的檢測，此兩種常用的核子醫學功能影像儀器可以提供生理功能的資訊，並以核子醫學影像方式呈現疾病的病理狀態，將來期許可以利用正子電腦斷層造影儀或單光子放射電腦斷層造影儀，針對阿茲海默症患者周圍的神經病變進行區分，除可改善現今阿茲海默症的診斷方式外，更可以提供於阿茲海默症的治療療效評估。結合不同影像系統架構，如結合PET影像和MRI影像(高解析度)，將可增加對於體內的對比解析度分析，詳盡的描繪生理過程和結構，成為藥物開發階段的關鍵元素。

在過去PET結合氟化去氧葡萄糖(2-deoxy-2-[^{18}F]fluoro-D-glucose, 簡稱[^{18}F]FDG)提供患者體內、非侵入性的方式探討腦部葡萄糖代謝的相關研究已超過25年。在利用PET/[^{18}F]FDG的研究發現，阿茲海默症病患在大腦區域的[^{18}F]FDG代謝有明顯減少的臨床徵狀，而這些減少的區域則是位於大腦的後扣帶腦皮質區域(posterior cingulate cortex)，也是阿茲海默症的病徵所在位置。且在研究腦部葡萄糖代謝與阿茲海默症的關係中得知，[^{18}F]FDG吸收量的減少甚至先於認知功能的障礙，且與癡呆症的嚴重程度有正相關性。一般而言於阿茲海默症患者大腦皮層之葡萄糖代謝減少的原因在於腦部神經叢密度降低，而降低的原因在於神經功能失調或是神經元細胞的死亡。儘管[^{18}F]FDG提供了一些代謝功能的解釋原因，但這些原因仍無法表示腦部病變的

專一性位置或是該如何利用藥物進行醫療的評估工作。



資料來源: J.R. Barrio et al. (2006) Brain pathology and neuronal losses in the living brain of Alzheimer's patients, International Congress Series 1290, 150–155.

圖三、 ^{18}F FDDNP(上圖)、 ^{18}F FDG(中圖)與 ^{18}F MPPF(下圖)利用PET針對正常對照組(左圖)、MCI(Mild Cognitive Impairment)病患(中圖)與阿茲海默症(阿茲海默症)患者(右圖)之造影分析圖。於下右圖之 ^{18}F MPPF於阿茲海默症病患海馬迴有明顯的降低吸收值，此趨勢與 ^{18}F FDG(中右圖)之吸收降低，與 ^{18}F FDDNP(上右圖)結合量增加趨勢一致。

另外針對腦部血流分析(腦血流核醫藥物 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ HMPAO結合SPECT)的研究結果也發現，根據七種腦部局部血流量的形式，認為病人罹患是阿茲海默症的可能性如下所示：正常腦局部血流量比率為14%、兩側顳下(bilateral subtemporal)局部血流量減少位於頂葉腦部(lobe of the brain)為87%，雙側顳下低下導致局部血流於壁葉(parietal lobe)為73%，單側顳下的頂葉腦局部血流量差為62%。

雖然目前核子醫學針對腦部影像成影技術，如 ^{18}F FDG表現的代謝功能(利用PET)或是腦部血流量 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ HMPAO功能影像(利用SPECT)，對於阿茲海默症患者而言均不屬於特異性功能測試。這些技術無論是評估腦部血流量或是葡萄糖代謝等若是利用於針對澱粉樣蛋白斑塊的結合僅為cold spots (非專一性結合位置)，科學家仍希望可以發明有用的示蹤劑可觀測阿茲海默症病灶的hot spots (專一性結合位置)。因此一定要朝向高特異性發展並和核子醫學的藥物結合以利在臨床醫學診斷中使用。

5. 分子影像醫學的發展

雖然現今對阿茲海默症的致病原因仍不完全瞭解，但是，其中所形成的 β -sheets 摺疊的 A β 蛋白斑塊與過度磷酸化之 tau 蛋白的神經纖維糾結現象，被認知是阿茲海默症發病機制中的重要原因。退化性神經斑塊與神經纖維糾結均是細胞外累積的神經纖維模式，可以作為適合阿茲海默症標的，以發展早期檢測工作和監測病情發展之指標。所以開發專一性針對 A β 蛋白斑塊與 tau 蛋白斑塊的生物指標將可有助於診斷與療效監測的功能。

許多的放射性探針廣泛運用於正子電腦斷層造影儀(PET)及單光子放射電腦斷層造影儀(SPECT)，來檢測阿茲海默症病患腦中 A β 與 tau 蛋白的含量。就功能性與使用性而言，單光子放射電腦斷層造影儀為普遍運用於醫院核子醫學科；正子電腦斷層造影儀則具有高解析度、高靈敏度即可供定量等功能，兩者目前均可提供藥效治療後的生物病程之功能性資訊。一旦將專一性的生物指標(Biomarker)標誌上適當的同位素，這些生物標誌物則能發展成為重要體內診斷工具，用於監視是否有形成或積聚的蛋白斑塊以達到對阿茲海默症患者早期診斷的功效。

在過去研究腦神經藥物開發之生物特性：1. 高度專一性；2. 高度腦部穿透能力；3. 高選擇性(可降低周遭位置的接收劑量)。阿茲海默症腦部 A β 蛋白已通過美國、歐盟核可上市的核子醫學影像藥物示蹤劑有：(1)禮來藥廠：Amyvid (學名 Florbetapir F-18 Injection)；(2) GE Healthcare 公司針對 Vizamyl (學名 Flutemetamol F-18 Injection)。

6. 美國 FDA 核可 Tauvid(F-18-flortaucipir)為阿茲海默症治療帶來重大進展

2020 年 5 月 28 日美國食品藥品監督管理局(FDA)核可 Tauvid(F-18-flortaucipir)成為阿茲海默症腦部影像分析藥物，這是第一個藉由大腦中 tau 蛋白於阿茲海默症的核醫影像藥物。Tauvid 是一種放射性診斷試劑可使用於阿茲海默症評估階段，藉由 Tauvid 於正子斷層掃描(PET)成像原理，用以估計 tau 神經原纖維纏結(NFT)的密度和分佈。

FDA 藥物評估和研究中心專家指出“阿茲海默症是一種破壞性疾病，影響了數百萬美國人。這項批准將為醫療保健專業人士提供一種新型的腦部掃描技術，用於接受阿茲海默症評估工作。儘管 FDA 已批准用於澱粉樣蛋白(β -amyloid)病理學的影像學藥物，但 Tauvid 是首例被核可用於影像學 tau 病理學的藥物，這是阿茲海默症的兩個神經病理學標誌之一，對於認知障礙患者進行病情評估代表了一項重大進展。

阿茲海默症是一種進行性疾病，通常始於輕度記憶力喪失，它已成為美國十大主要死因之一。根據美國疾病預防控制中心的數據，2014 年有多達 500 萬美國人患有阿茲海默症；到 2060 年將增加近三倍，達到 1400 萬人罹患此病。現今醫療僅能在患者死亡後(通過驗屍)對患者大腦進行病理評估才能明確診斷出阿茲海默症。

針對 Tauvid 部分，已完成兩項臨床試驗研究，評估 Tauvid 成像的安全性和有效性。第一項研究招募了 156 名身患絕症的患者，他們同意接受 Tauvid / PET 成像並參加驗屍後的大腦捐贈計劃，在 Tauvid 腦部掃描的 9 個月內死亡的 64 位患者中，PET 影像分析人員對 Tauvid 掃描分析與獨立病理學家的驗屍分析進行了比較，後者對同一大腦中 NFT 的密度和分佈進行了評估。研究顯示，PET 影像分析可以正確評估患有 tau 病理的患者，並且統計上與患者死後病理分析結果一致。第二項研究包括與第一項研究相同的末期疾病患者，另外還有 18 名末期疾

病患者和 159 名認知障礙患者正在接受阿茲海默症評估(指定患者人群)。結果顯示，241 名患者的分析結果一致性為 0.87(分析完全一致性為 1，完全沒有一致性為 0)。Tauvid 用於檢測 tau 的能力在較為嚴重的癡呆程度患者，另外在認知能力下降初期，患者的被偵測率能力則較低。FDA 授予 Tauvid 優先審查的製造商，將根據六個月內獲得顯著提高治療、診斷或預防嚴重疾病的安全性或有效性，批准 Tauvid 於 Avid Radiopharmaceuticals, Inc 公司上市。(資料來源: FDA 網站，
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-image-tau-pathology-patients-being-evaluated-alzheimers-disease>)