

出國報告(出國類別：進修)

赴日本京都府立醫科大學附設醫院進修 老年精神醫學心得報告

服務機關：國防醫學院精神醫學科

姓名職稱：葉大全、中校教師

派赴國家/地區：日本、京都

出國期間：114 年 6 月 22 日至 114 年 9 月 16 日

報告日期：114 年 9 月 17 日

摘 要

隨著臺灣高齡化人口快速增加，失智症的盛行率也逐年攀升。根據臺灣失智症協會於 2019 年的流行病學調查報告，當年度全臺失智症人口已達 29.2 萬人，預估至 2030 年將突破 46.5 萬人，對個人、家庭與醫療體系均構成重大負擔。因此，深入探討失智症的神經病理與治療策略，對於疾病的早期診斷與病程延緩具關鍵意義。阿茲海默症（Alzheimer's disease, AD）為最常見的失智症，其核心病理為腦內 amyloid- β （A β ）與 tau 的異常堆積。過去十餘年間，針對 A β 所發展的單株抗體療法，標誌著由傳統對症治療邁入 disease-modifying therapy（DMT）的新時代。此次赴日本京都府立醫科大學附屬醫院進行短期研究進修，正是針對 A β 標靶免疫治療的機轉、臨床應用、影像診斷與副作用管理等主題進行深入學習與交流，並結合腦神經影像（如 amyloid PET）、臨床分期（如 CDR-SB）、與神經精神評估，期望未來能將此經驗延伸至國內失智症神經精神症狀與生物標誌（biomarkers）研究之應用與發展，為臺灣高齡社會的臨床照護與科學研究貢獻一份心力。

目 次

摘 要.....	2
目 次.....	3
本 文.....	4
一、目的	4
二、過程	5
(一)、阿茲海默失智症之單株抗體治：	5
(二)、腦部類澱粉蛋白正子造影分析研究：	6
(三)、類澱粉蛋白相關影像異常副作用追蹤：	8
三、心得及建議	9
附 錄.....	11

本文

一、目的

在本次進修期間，本次進修的主要目的為深入了解阿茲海默失智症（Alzheimer's disease, AD）中針對 amyloid- β (A β) 病理的單株抗體治療策略，並探討這些新興療法於臨床應用的機轉、安全性與實際挑戰。隨著 disease-modifying therapies (DMTs) 逐步進入臨床，醫療體系面臨「從症狀管理轉向生物標記導向治療」的重大轉型。藉由最新研究與臨床試驗之回顧，期能獲得關於治療時機、患者篩選、ARIA 監測等方面之具體見解。特別針對 lecanemab 與 donanemab 於 Alzheimer's disease 治療上的機轉與應用進行臨床觀察以及應用，重點涵蓋分子結合特性、免疫調節作用、臨床療效與安全性、以及藥動學參數。

二、過程

(一)、阿茲海默失智症之單株抗體治療

在本次進修過程中，我有機會每日觀察成本 迅(Jin Narumoto)教授執行 lecanemab 與 donanemab 治療 Alzheimer's disease (AD) 個案的臨床實務，進一步將實際經驗與最新研究文獻相結合，加深對抗體機轉與治療意涵的理解。AD 為全球性重大神經退化疾病，其盛行率預計至 2050 年將大幅增加，迫切需要能夠改變疾病進程的療法。過去治療策略多以症狀控制為主，而近年來 lecanemab 與 donanemab 的開發標誌著針對 amyloid-beta ($A\beta$) 病理機轉的 disease-modifying therapies 的轉捩點。這兩種 monoclonal antibodies 分別標靶 $A\beta$ 聚集物，lecanemab 主要結合 soluble protofibrils，而 donanemab 則作用於 pyroglutamate-modified plaques，藉此降低腦內 amyloid 負荷並延緩認知衰退。儘管臨床研究證實其具有統計意義的療效，但兩者於分子與細胞層級上的作用路徑仍有諸多未解，例如抗體與不同 $A\beta$ 聚集狀態的交互作用、與 microglia 之免疫動力學關係、以及其對 ARIA 安全風險的影響。此外，臨床上對於 amyloid clearance 是否能直接轉化為認知改善仍存有爭議，尤其是在風險與效益的平衡評估上。教授於實際臨床治療中即特別重視 APOE $\epsilon 4$ 攜帶者的風險監控與影像追蹤，也讓我理解理論與實務結合時需考慮的安全性議題。臨床試驗顯示，這些抗體可顯著降低大腦 $A\beta$ 蛋白堆積，並在 CDR-SB、iADRS、ADAS-Cog 等認知量表上展現統計顯著的進步。例如 lecanemab 在 CLARITY AD 中延緩症狀惡化約 27%，而 donanemab 則於低至中 tau 組中延緩達 35%。然而，療效屬於「延緩退化」而非「恢復功能」，因此需審慎評估其臨床意義。

(二)、腦部類澱粉蛋白正子造影分析研究

腦部類澱粉蛋白正子造影為所有主要臨床試驗中關鍵的納入條件與治療反應監測工具。

此技術能非侵入性地檢測大腦中的 amyloid plaques，為 Alzheimer’ s disease（AD）的核心病理標記之一，成本迅教授及神經內科森井 芙貴子並已獲多國監管機構批准臨床使用。並比較京都及關西地區收案經過及機器比較如表一

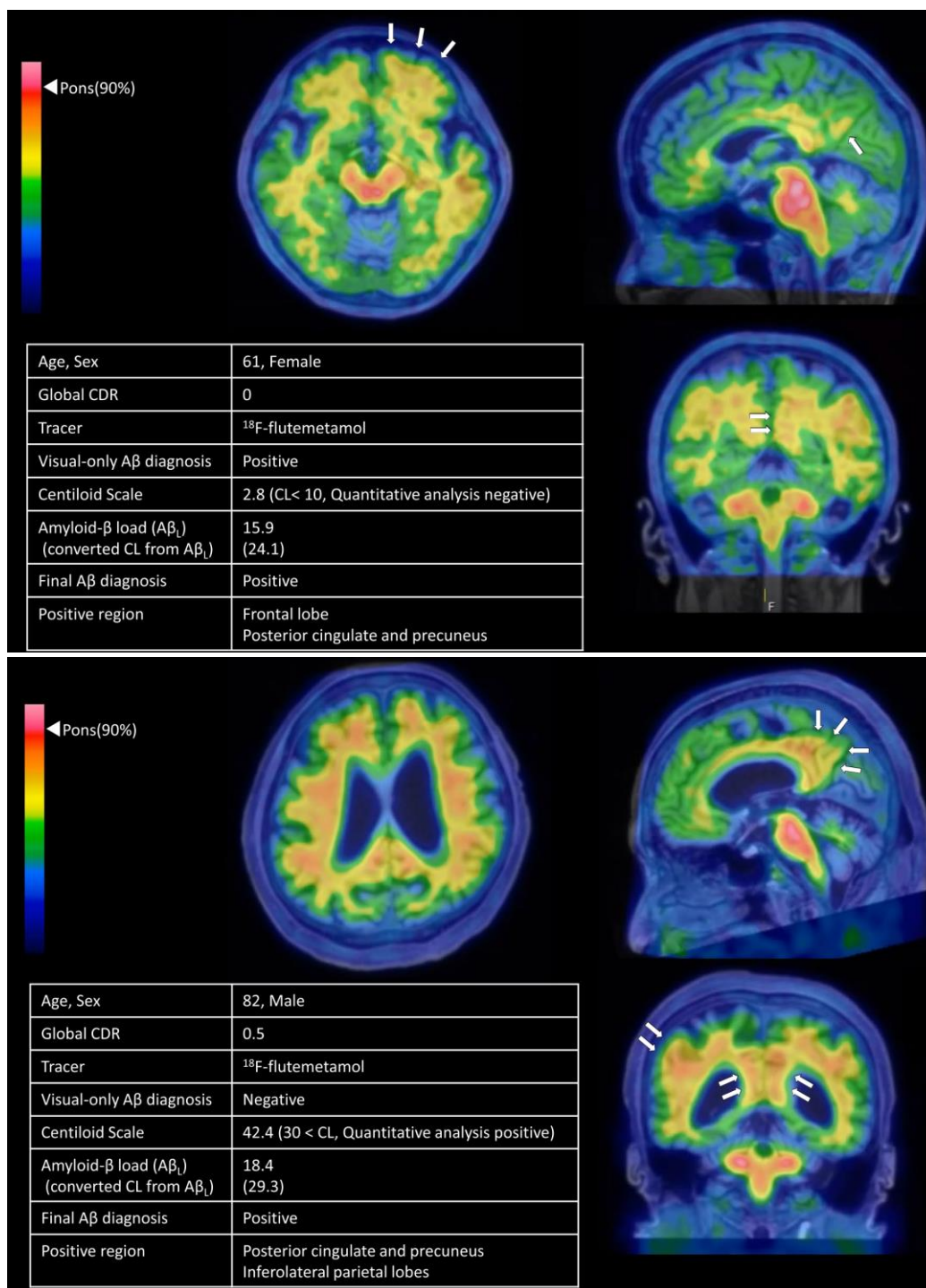
表一

	NCNP	KPUM	KU	FMU
Image collection method				
Scanner	Siemens Biograph 16 TruePoint	Siemens Biograph Horizon 4R	GE Discovery IQ	Siemens Biograph mMR
3D-PET acquisition	list mode	list mode	list mode	list mode
Acquisition time	20 min	20 min	20 min	20 min
Matrix size	336 × 336	256 × 256	128 × 128	172 × 172
Pixel size	2.07 mm	1.41015 mm	1.953 mm	4.17253 mm
Image reconstruction method				
Reconstruction method	Iterative 3D	3D OSEM	3D OSEM	3D OSEM
Iteration	4	8	5	3
Subset	21	10	12	21
Smoothing Filter	All-pass	Gaussian 4 mm	Gaussian 4 mm	Gaussian 5 mm
Attenuation correction	CTAC	CTAC	CTAC	DIXON MRAC
Scatter correction	SSS	relative	Model-based method	model-based method
Randoms correction	DLYD	DLYD	Singles Estimation	DLYD
Slice thickness	2 mm	2 mm	3.26000 mm	2.03125 mm
Field of view	34.2 cm	36.1 cm	25.0 cm	58.8 cm

NCNP National Center of Neurology and Psychiatry; KPUM Kyoto Prefectural University of Medicine; KU Kyoto University; FMU Fukushima Medical University; SSS single scatter simulation; DLYD delayed event subtraction

在抗 A β 單株抗體治療逐步進入臨床的當下，amyloid PET 在診斷與治療決策上日益重要。研究顯示，amyloid PET 可改變約 30 – 39% 的臨床診斷結果，顯著提升診斷信心，並導致約 60% 的病患其治療計畫有所改變，例如藥物調整或轉診決策。根據 Amyloid Imaging Taskforce 的建議，目前已建立適當使用準則，以確保 PET 被用於合適的病患族群與臨床情境中未來隨著血液生物標記發展成熟，PET 影像仍將於早期診斷與個體化治療決策中扮演關鍵角色。如圖所示兩位經視覺判定不一但經統計分析皆為陽性的個案。

如圖



（三）、類澱粉蛋白相關影像異常副作用追蹤：

於神經內科森井 芙貴子（Mori Fukiko）教授的門診執行神經心理評估與類澱粉蛋白相關影像異常副作用追蹤。我學習到關注基因型變化與副作用的影響最主要的安全性議題為類澱粉蛋白相關影像異常副作用 ARIA(amyloid-related imaging abnormalities)，包含 ARIA-E (edema) 與 ARIA-H (micro/macro hemorrhage)。其發生率與 APOE4 基因型密切相關，尤其 homozygotes 風險顯著升高。Lecanemab 在 CLARITY AD 中有 13% ARIA-E 發生率，其中 3% 有症狀；donanemab 在 TRAILBLAZER-ALZ 2 中亦觀察到數起嚴重 ARIA 導致死亡案例。MRI 被廣泛用於 ARIA 的偵測與追蹤，並指導是否需暫停或終止治療。未來應用上，APOE 檢測與 ARIA 風險評分有望協助個體化決策。

三、心得及建議

心得

本次進修申請過程中，感謝國防醫學院三軍總醫院精神醫學部張主任、院部長官，以及軍醫局各級長官的支持與鼓勵，使我有機會至日本京都府立醫科大學附屬醫院心療內科，進行為期三個月的短期研究進修。在進修期間，無論是教學、研究、生活上的協助與照顧，都讓我感受到溫暖與感激。

雖然僅短短三個月，卻獲益良多。此次進修重點聚焦於阿茲海默症的疾病修飾治療（disease-modifying therapy, DMT），尤其是針對 amyloid- β （A β ）之單株抗體治療，如 lecanemab 及 donanemab 的臨床應用、影像診斷與副作用監測。在臨床見習與指導教授的帶領下，我實地參與影像判讀討論，熟悉了 A β PET（特別是 18F-flutemetamol）在診斷流程中的應用，並深入了解 Centiloid 標準化系統如何協助跨中心比較與定量追蹤治療反應。進一步，我也學習到 AmyloidIQ 等 AI 分析工具與視覺判讀的結合方式，如何提升診斷效率與準確度。即使患者 Global CDR 僅為 0，影像與生物標記資料仍可揭露早期病理變化，進而支持治療決策。對於 ARIA（amyloid-related imaging abnormalities）等潛在副作用的影像追蹤機制，亦有清晰的實務規範與處理流程，讓我對臨床實施抗體治療的風險評估有更完整的掌握。

建議

京都府立醫科大學團隊在失智症相關研究上採取明確分工的跨領域合作模式，包括核醫影像、神經心理、臨床試驗設計、生物樣本分析（如 CSF、plasma p-tau217 等）等各領域專家組成的團隊，不僅強化研究效率，也提升臨床決策的科學基礎。

若能在國內進一步整合科內、院內、甚至跨院之臨床與研究資源，建立制度化的跨科合作平台，將有助於提升我國在失智症與神經精神醫學領域的研究深度與國際競爭力。

附 錄

Certificate



Kyoto Prefectural University of Medicine
465 Kajii-cho, Kamigyo-ku, Kyoto 602-8566, JAPAN Phone. +81-75-251-5111 Fax. +81-75-211-7093

Certificate of Completion

Name: Ta-Chuan Yeh

Institution: Tri-Service General Hospital

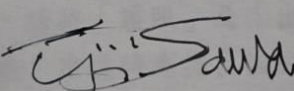
This is to certify that the above person has successfully completed the Observation Program at University Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine during the period noted below.

Start: Jun 23rd, 2025

End: Sep 15th, 2025

Department: Psychiatry

Date: Sep 15th, 2025


Teiji Sawa M.D., Ph.D.
Director of University Hospital

