

# 利用腦脊髓液(CSF)進行阿茲海默症檢測

黃鉉璋博士兼任助理教授 輔英科技大學醫學檢驗技術學系

## 一、摘要

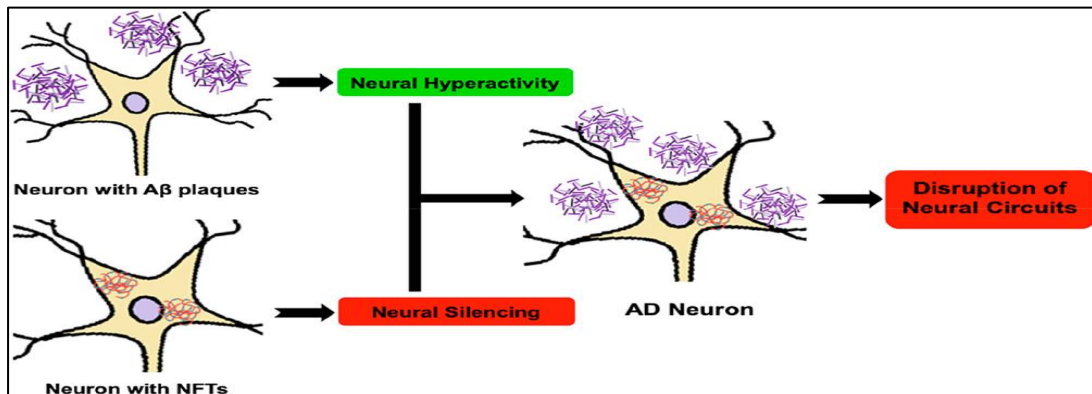
阿茲海默症是困擾著現代人的疾病之一。由於早期病程不明顯，以往等到影像學檢查確認後，病患的認知程度通常已經有所衰退。因此開發較影像學檢查更為靈敏或早期預警的生物標記是科學家一直在研究的目標。今年五月，美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)正式核准全世界第一個阿茲海默症相關的類澱粉蛋白斑塊(Amyloid plaques)的體外診斷(In-Vitro Diagnostic, IVD)醫療器材上市，將協助 55 歲以上的成人進行阿茲海默症的早期檢測。這套檢測試劑透過腦脊髓液中的  $\beta$ -Amyloid(1-42/1-40) ratio 作為生物標記(Biomarker)進行阿茲海默症的診斷。雖然目前仍須搭配影像學檢查確認，但實際上已經為阿茲海默症的檢測跨出了一大步。

## 二、背景

阿茲海默症(Alzheimer's Disease, AD)是一種神經退化性疾病，又稱為老年癡呆症。大多數阿茲海默症患者的臨床症狀會在晚年出現。由於其早期病程不明顯，不容易被發現，發病後病患對於照護的依賴與需求程度會日益增加。依據美國國家衛生研究院(National Institutes of Health, NIH)調查，超過 600 萬美國人可能患有阿茲海默症所引起的癡呆症，而且其年齡多在 65 歲以上。由於阿茲海默症會隨著時間的推移而惡化，早期和準確的診斷對於幫助患者和護理人員制訂治療計畫與選擇至關重要。因此，可靠、安全且能作為準確識別患有與阿茲海默症相關類澱粉蛋白斑塊的評估方式是目前的臨床需求。

## 三、成因

阿茲海默症目前成因仍未完全明確，但在腦部的影像學檢查中常常可以發現類澱粉蛋白斑塊(Amyloid plaques)與神經纖維糾結(Neurofibrillary tangles)的現象。如圖一所示，目前對於阿茲海默症發病機制的猜想主要有兩個蛋白，一是  $A\beta$ ( $\beta$ -Amyloid)，會在患者腦部神經元間異常大量堆疊聚集形成斑塊，進而破壞神經細胞功能<sup>1</sup>。



圖一、目前研究認為， $\beta$ -Amyloid 和 Tau 蛋白對於阿茲海默症患者對認知的影響具有協同作用  
圖片來自文獻並取得授權<sup>1</sup>

$\beta$ -Amyloid 是由前類澱粉蛋白質(Amyloid precursor, APP)降解的產物組成，具有不同長度。常見的有  $\beta$ -Amyloid 1-40 與  $\beta$ -Amyloid 1-42 兩種，其中  $\beta$ -Amyloid 1-42 被認為較具有毒性；另一種蛋白叫做 Tau，同樣會在患者腦部大量表現，並在神經元內形成神經纖維糾結，從而阻斷神經元的傳輸<sup>2</sup>。一直以來，針對阿茲海默症的研究與藥物開發重點也聚焦在這兩者之中。

#### 四、診斷

$\beta$ -類澱粉斑塊是阿茲海默症最早出現的特徵並且可以經由正子斷層掃描(PET)偵測。截至目前為止，已經有三種顯影劑可以搭配正子斷層掃描被用來協助臨床診斷。醫師正是以正子斷層掃描來協助檢測或早期診斷阿茲海默症患者大腦中的類澱粉蛋白斑塊，這樣的檢測通常可以在病人出現臨床症狀的數年前就觀察到變化，但是這樣的診斷方式不僅檢驗成本高且後續分析也繁瑣。除了到醫院就醫之外，極早期失智症篩檢量表(AD-8)也能協助大眾熟捻失智症的早期症狀，協助病患在極早期時就能獲得醫療上的支持或治療<sup>3</sup>。

Fujirebio 是一間 1950 年成立於日本的跨國生物技術公司。總部位於日本東京，工廠與辦公室分別位於日本、亞洲、美國與歐洲地區，是一間專注於臨床診斷與研究用體外診斷試劑開發的廠商。該公司最新被核准的體外診斷試劑 Lumipulse® G  $\beta$ -Amyloid Ratio(1-42/1-40) (Fujirebio, Tokyo, Japan)適用於年齡 55 歲以上出現認知障礙的患者，其檢測方式是藉由檢測人腦脊髓液中的  $\beta$ -Amyloid 1-42 和  $\beta$ -Amyloid 1-40 濃度的比率( $\beta$ -Amyloid 1-42/1-40 Ratio)，檢驗結果為陰性者，表示病患的認知障礙或退化由阿茲海默症引起的可能性比較低；如果病患的檢驗結果為陽性，不代表病患被診斷為阿茲海默症患者<sup>4</sup>。這個數據主要協助臨床醫師檢視或排除病患的認知障礙是否為罹患阿茲海默症所引起。目前為止，這個檢測的結果還不可作為篩檢或獨立診斷的工具，需要配合結合患者其他臨床資訊進行解釋。

根據 FDA 公開的資訊，這個檢測試劑在送審資料中提供了總數為 292 人的臨床實驗數據<sup>5</sup>。為了研究這個試劑的臨床檢驗效力，將 Lumipulse® G  $\beta$ -Amyloid Ratio (1-42/1-40)的結果與認知障礙的患者中 Amyloid PET 陽性數據(陽性結果經由兩位或以上的專家判定)進行比較。將  $\beta$ -Amyloid 1-42/1-40 Ratio 數據整理成陽性預測值(PPV)方式呈現，數據表明：當檢驗結果為陽性時( $\beta$ -Amyloid Ratio  $\leq 0.058$ )，其陽性預測值為 96.6%(171/177, 95% CI : 92.8%-98.4%)；當檢驗結果為陰性時( $\beta$ -Amyloid Ratio  $\geq 0.073$ )，其陽性預測值為 16.1%(15/93, 95% CI : 10.0%-24.9%)。這個數據顯示  $\beta$ -Amyloid Ratio 不管在陽性或陰性結果都與 PET 結果高度一致。

FDA 基於這份申請資料，通過了 Lumipulse® G  $\beta$ -Amyloid Ratio (1-42/1-40)的上市申請。值得一提的是，FDA 是以 De Novo 審查途徑，進行這個產品的審查，也增列了一個新的管理分類(Alzheimer's Disease Pathology Assessment Test)。截至目前為止，Lumipulse® G  $\beta$ -Amyloid Ratio (1-42/1-40)並非作為診斷阿茲海默症的獨立檢測工具(Stand-alone test)，應配合其他臨床評估或其他檢測來確定病患是否罹患阿茲海默症。但這個產品的上市，不僅多提供臨床醫師一個評估工具，這個檢測也能有效節省了檢驗的時間。更重要的是，有了新的產品分類，未來相同功能的體外診斷試劑或醫材產品，可以依循 FDA510(k)上市前

審查程序，並證明與上市產品具有實質等效的方式來獲得上市許可，這將有助於病患的早期臨床診斷。

#### 參考文獻

1. Tripathi T, Kalita P. Synergistic effect of amyloid- $\beta$  and tau disrupts neural circuits. ACS Chemical Neuroscience 2019;10(3):1129-1130.
2. Vadukul DM, Gbajumo O, Marshall KE, Serpell LC. Amyloidogenicity and toxicity of the reverse and scrambled variants of amyloid- $\beta$  1-42. FEBS letters 2017;591(5):822-830.
3. Galvin J, Roe C, Powlishta K, Coats M, Muich S, Grant E, Miller J, Storandt M, Morris J. The AD8: a brief informant interview to detect dementia. Neurology 2005;65(4):559-564.
4. FDA permits marketing for new test to improve diagnosis of Alzheimer's disease. U.S. Food and Drug Administration. [accessed 2022 Nov 08]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-new-test-improve-diagnosis-alzheimers-disease>.
5. Center for Devices and Radiological Health. Evaluation of automatic class III designation Lumipulse G 13-Amyloid Ratio. U.S. Food and Drug Administration. [accessed 2022 Nov 08]. [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/reviews/DEN200072.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/DEN200072.pdf).



醫檢小百科  
MEDICAL LAB  
ENCYCLOPEDIA