

## 失智症醫療的演變

失智症的醫療概念近年來已有些微妙的改變。早年著重於破除一般民眾認為失智只是老化現象的謬思；阿茲海默症延緩藥物的研發與其他非藥物的調控方法出現後，失智症強調的則是早期發現與治療；臺灣的醫療行政單位也趕上這股風潮，許多單位都把失智篩檢加入一般的老人健檢項目，或是提供簡易量表給家屬自行評估。根據臺大醫院神經部的記憶門診資料顯示，早年失智病患初次就診時，嚴重程度平均為輕至中度，近十年來則提前至極輕或輕度階段，顯示社會大眾對於失智症已有相當的認識而能提早就醫。然而有趣的是雖無不及卻有過頭現象，許多民眾拿著 AD-8 極早期失智症篩檢量表（表一）的評分結果跑來門診，擔心自己是否罹患失智症；AD8 量表是由美國聖路易華盛頓大學所發展，長期照護者（也可由個案自評）觀察個案的長期變化，是否出現失智症的早期常見症狀。施測結果有 2 題以上回答“是”時，病人就有可能是極早期的失智症；在國外使用上的敏感度（sensitivity）為 74%，特異性（specificity）為 86%；國內的類似研究也有 95.89%的敏感度和 78.7%的特異性。然而分辨正常與極輕度失智狀態的敏感度遠高於特異性，卻也反映出實際操作上許多偽陽性個案出現的情形。其實 AD8 量表即如同之前的失智症十大警訊，主要的用意在於提醒民眾關心身旁的老人家，如果出現這些症狀，可觀察其嚴重性與出現頻率，畢竟目前臨床失智症的臨床診斷還是強調生活功能的影響與進行性的病情變化，若是持續減退中，自然建議儘快就醫。

然而不管是 AD8 量表或是失智症十大警訊，針對的主要是失智症最常見的阿茲海默症，因此記憶與執行功能的障礙幾乎都是早期診斷的要點。然而隨著我們對於各種不同失智症疾病有更深入的了解後，發現並非所有造成失智狀態的疾病，一開始的主要臨床症狀都是記憶不好，譬如額顳葉失智症（frontotemporal lobar degeneration）患者可能是以行為問題或語言障礙先出現，路易體失智症（Lewy body dementia）病患則是家屬先注意到視覺空間感或是視幻覺問題；因此，臨床失智症診斷我們常依據的準則，也就是由美國精神醫學學會出版的精神疾病診斷與統計手冊（The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders，簡稱 DSM），在即將改版的第五版（DSM-5）中，對失智症的描述做了兩個很大的變革：第一、失智症的名稱由神經認知症（Neurocognitive disorders；NCDs）取而代之，其中重度神經認

知症 (major neurocognitive disorder, major NCD) 即是原來的失智症範疇，而輕度神經認知症 (mild neurocognitive disorder, mild NCD) 則是帶入 (正式承認) 輕度認知障礙 (mild cognitive impairment) 的概念；這個命名的重大變革除了徹底將失智症除污名化 (Dementia 英文直譯實為癡呆症)，更重要是對疾病早期的重視。第二、不論 major 或 mild NCD，記憶力都不是診斷失智症絕對必需的症狀，其他認知功能的項目，包括除原本舊有的執行功能 (Executive ability)、語言功能及視覺空間建構功能 (Visuo-constructional perceptual ability) 外，又加入注意力 (Complex attention) 及社會人際認知 (Social cognition)，只要有一項或一項以上受損即可診斷 (表二)。

認知症狀的多樣性與早期診斷的觀念演進，其實在阿茲海默症的運用上走得更快。過去臨床研究所使用的診斷標準係 1984 年由美國 (NINCDS) 與歐洲 (ADRDA) 兩個研究機構的工作小組所研擬；主要內容包括以記憶為主並且包含其他面向之認知功能障礙；它必須慢慢發生且逐漸惡化，最後須排除其他失智症的病因；也就是說這種診斷是建立在失智症已經發病之後。然而，阿茲海默症的大腦病理變化早在病人出現認知功能衰退、或行為變化的一、二十年就已經存在。那我們對於失智症發病之前的阿茲海默症該如何定義？2011 年美國國家老年研究院 (NIA) 與阿茲海默症協會 (AA) 聯合發表新的診斷標準與建議，強調應該把大腦的結構、生化、功能及基因的生物標記 (biomarker) (表三) 列入診斷標準的參考：最早腦中異常堆積的類澱粉蛋白 (A $\beta$ ) 可用特殊正子攝影 (amyloid PET) 或定量腦脊髓液中類澱粉蛋白來測定；其次神經受損腦部萎縮可用腦部影像體積定量 (volumetry) 及一般正子攝影觀察；之後足夠的神經破壞便開始出現臨床表徵，可以用臨床神經心理測驗來評量；而具有遺傳家族病史，可經由確認變異基因來找出將發病者。也就是依照 NIA-AA 診斷標準，阿茲海默症可分為臨床前 (preclinical-AD)、輕微認知障礙 (MCI-AD) 與失智 (dementia-AD) 三個連續階段。臨床前阿茲海默症又可再分為三期：第一期臨床前只有在 CSF 的類澱粉生物標記或類澱粉分子影像出現變化，在結構影像或 F-18 FDG PET 尚未出現變化，此時神經認知功能正常；第二期臨床前除類澱粉生物標記外，結構影像與功能影像開始出現異常，此時神經認知功能仍屬正常；第三期臨床前則類澱粉生物標記、結構及功能影像都異常，也開始出現最早的神經認知功能的問題，但嚴重度並未達到輕度認知障礙的程度。生物標記的加入診斷運用，第一利用生物標記可增加臨床阿

茲海默症的診斷正確率，第二利用生物標記作為觀測治療效果的客觀工具，第三則是利用生物標記找出提早預防治療的可能性。

總而言之，不管您稱呼它為失智症或是神經認知症，都代表我們對這類疾病的瞭解愈來愈多，能夠在臨床上更早期便加以確認，甚至將來在還沒有外觀症狀之前就可以進行治療，這也是我們深切的期望。

參考文獻:

1. The AD8: a brief informant interview to detect dementia. Galvin JE, Roe CM, Powlishta KK, Coats MA, Muich SJ, Grant E, Miller JP, Storandt M, Morris JC. *Neurology*. 2005 Aug 23; 65 (4) :559-64.
2. Yang YH, Galvin JE, Morris JC, Lai CL, Chou MC, Liu CK. Application of AD8 questionnaire to screen very mild dementia in Taiwanese. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2011 Mar; 26 (2) :134-8.
3. Ganguli M, Blacker D, Blazer DG, Grant I, Jeste DV, Paulsen JS, Petersen RC, Sachdev PS. Classification of neurocognitive disorders in DSM-5: a work in progress. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011; 19, 205-210.
4. 歐陽文貞. 從 ICD-9 到 DSM-5 草稿版中失智症的演變. *台灣精神醫學會通訊*; 2012; 2 (4) :13-18
5. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May; 7 (3) :263-9

#### 表一、AD-8 極早期失智症篩檢量表

填表說明：若你以前無下列問題，但在過去幾年中有以下的改變，請填「是，有改變」。若無，請填「不是，沒有改變」；若不確定，請填「不知道」。

1. 判斷力上的困難: 例如落入圈套或騙局、財務上不好的決定、買了對受禮者不合宜的禮物。
2. 對活動和嗜好的興趣降低。
3. 重複相同的問題、故事和陳述。
4. 在學習如何使用工具、設備、和小器具上有困難。例如: 電視、音響、冷氣機、洗衣機、熱水爐(器)、微波爐、遙控器。
5. 忘記正確的月份和年份。
6. 處理複雜的財務上有困難。例如:個人或家庭的收支平衡、所得稅、繳費單。

7. 記住約會的時間有困難。
8. 有持續的思考和記憶方面的問題。

註：若 AD8 總得分  $\geq 2$  分，這時候您需要由專業醫師進行進一步檢查診斷。 摘錄自台灣失智症協會

## 表二、DSM-5：重度神經認知症（Major Neurocognitive Disorder）草議

1. 證據顯示，比之前功能至少一項或以上的顯著認知下降（cognitive decline），包括：注意力（Complex attention），執行功能（Executive ability），學習記憶（Learning and memory），語言（Language），視覺感知（Visuoconstructional-perceptual ability），社會人際認知（Social cognition）並符合以下兩項：
  - (1) 病人（patient）、有了解的資訊提供者（acknowledgeable informant）或是醫師提出（concern）顯著認知功能下降。
  - (2) 神經認知功能確切下降（clear decline）在「正式測驗上」或是「相對等的臨床評估」比常模下降 2 個或 2 個標準差以上。
2. 認知下降足以干擾病人的獨立性（如操作性日常生活功能需要人協助。）
3. 此不只發生於譫妄的病程中。
4. 認知障礙並非歸因於第一軸疾病。

摘錄自台灣精神醫學會通訊; 2012; 2 (4) :13-18

## 表三、阿茲海默症生物標記

第一大類標示腦部乙型類澱粉蛋白沉積（A $\beta$  protein deposition）增加

- (1)、腦脊髓液中 A $\beta$  42 蛋白含量下降
- (2)、類澱粉正子攝影（PET amyloid imaging）陽性反應

第二大類標示神經細胞持續退化受損

- (1)、腦脊髓液中 tau 及 磷酸化 tau（p-tau）蛋白含量增加
- (2)、18fluorodeoxyglucose（FDG）正子攝影在腦部顳頂葉位置訊號減弱
- (3)、核磁共振影像分析顯示腦部顳葉與內側頂葉的特別萎縮

註：臨床的界定值（cut points）尚未建立

摘譯自 Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease

神經部主治醫師 陳達夫