

失智症診斷標準的演進

台大醫院 老年醫學部 內科部 梁家欣 詹鼎正 陳人豪

隨著醫療的進步，台灣老年人口快速增加，失智症將成為重要醫療照護議題。依據衛生福利部委託台灣失智症協會進行由2011年至2012年底的全國失智症盛行率調查顯示老年失智症盛行率為4.97%，2012年台灣失智症人口約十五萬人，預估到2056年失智人口將高達72萬人。65歲老人失智症的盛行率約為1~2%，到85歲時失智症盛行率上升至30%¹。研究發現失智症的盛行率隨著年齡的增加而遞增，而世界各國的調查顯示65歲以上的老年人口每增加5歲，盛行率就增加一倍²。對於人口快速老化的社會，照顧失智老人所需的社會成本會日益增加，這將會變成下一代非常沉重的負擔。

過去一般大眾對失智症有一種錯誤的觀念，以為失智症是老化的一個過程，只要年紀夠大，記憶力退化是必然的。然而失智症並非正常老化的現象，而是一種疾病。失智症的病人不只有記憶力的減退，還有注意力、語言能力、抽象思考能力、空間感、計算力、判斷力、行為情緒控制能力等各方面的功能逐漸減退，容易出現譫妄、幻覺或干擾行為等症狀，這些症狀會隨著嚴重程度的不同而影響工作、社會人際關係以及日常生活功能。

失智症的治療強調早期診斷與治療，但每位病患的早期症狀不同。因為失智症本身是一種緩慢進展的疾病，在疾病初期可能與正常的老化難以區分。為了讓民眾和醫師能夠早期診斷失智症，美國失智症協會提出了失智症十大警訊作為參考(表一)，希望可以提高民眾的警覺心，以期能早期求醫、診斷和治療失智症以延緩部分症狀惡化。阿茲海默症是造成失智

表一、失智症十大警訊

1. 記憶減退影響到日常生活
2. 無法勝任原本熟悉的事務
3. 言語表達出現問題
4. 喪失對時間、地點的概念
5. 判斷力變差、警覺性降低
6. 抽象思考出現困難
7. 東西擺放錯亂
8. 行為與情緒出現改變
9. 個性改變
10. 活動及創造力喪失

症的主要病因，阿茲海默症早期的主要症狀是記憶力衰退與執行功能障礙。然而並非所有造成失智症的疾病其初期症狀都是以記憶力變差為表現，如額顳葉失智症 (frontotemporal lobe degeneration) 患者初期症狀是以行為問題或語言障礙為主，路易體失智症 (dementia with Lewy body) 患者則以視覺空間障礙或出現視幻覺為主。

國家神經與溝通疾病暨腦中風 (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, NINCDS) 與阿茲海默症暨相關疾病協會 (Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, ADRDA)於1984年所提出的阿茲海默症臨床診斷標準一直被沿用至今³，其主要內容包括以記憶為主並且包含其他認知功能障礙，病情緩慢進展並惡化，而且要排除其他可能造成失智症的病因。根據各項研究發現此診斷標準在診斷阿茲海默症的敏感性約81%，特異性約70%³。隨著我們對

阿茲海默症越來越多的了解後，發現大腦的病理變化早在疾病症狀出現前一、二十年即已存在，所以美國國家老年研究院與阿茲海默症協會(National Institute on Aging-Alzheimer's Association, NIA-AA)於2011年重新訂定失智症的診斷標準(如表二)⁴，強調應該把腦部的結構、生化、功能以及生物標記 (biomarker) 列入診斷標準。NIA-AA 診斷指引把阿茲海默症分成三個階段，第一期為臨床前期 (preclinical stage)，第二期為輕度認知障礙 (mild cognitive impairment) 和第三期為失智症 (dementia stage)。

(1) 臨床前期

臨床前期是指臨床症狀不明顯，但症狀出現多年前便發現乙型類澱粉蛋白(amyloid β peptide) 慢慢累積在腦部。對阿茲海默症而言，乙型類澱粉蛋白累積是病生理過程的重要核心，這會造成突觸異常、神經膠質活化、神經纖維結節出現以及神經細胞死亡，最後才會

表二、NIA-AA失智症的診斷標準

1. 症狀影響到日常生活和工作
2. 症狀呈現功能及執行能力的減退
3. 症狀無法用譫妄或精神疾病來解釋
4. 以問診或認知檢測量表評估有認知障礙
5. 認知或行為異常至少兩項：
 - (1) 無法學習新事物
 - (2) 無法分析或處理複雜的事
 - (3) 視覺空間障礙：如無法認人
 - (4) 語言障礙：如閱讀、寫字或講話
 - (5) 個性或行為改變

出現認知障礙。臨床前期的診斷因臨床症狀不明顯，主要依賴生物標誌 (biomarker) 異常，生物標誌在臨床前期主要應用於研究，目前沒有臨床的角色⁵。

(2) 輕度認知障礙

輕度認知障礙最初在1990年代中期被提出，是介於正常與認知功能受損到明顯影響日常生活功能而達到失智症之間的過渡時期⁶。輕度認知障礙的病人每年約有10~15% 進展至失智症，遠超過正常對照組的1~2%，因此輕度認知障礙的病人應該密切追蹤⁷。輕度認知功能障礙的病人常抱怨記憶力變差，不容易學習新的事物，但日常生活功能不會受到影響，不過在處理較複雜的工作時會有障礙。

(3) 失智症

失智症跟輕度認知障礙之間最大的差異在於失智症的病人症狀會嚴重影響到日常生活和工作。失智患者判斷力和工作能力會逐漸減退，處理日常生活較複雜的事情時會出現問題。有時脾氣會變得急躁，情緒波動起伏較大，變得多疑、易怒或依賴他人，最後記憶力嚴重喪失，失去自我照顧能力。

NIA-AA 診斷指引也新增加了生物標誌 (biomarker) 的使用，生物標誌用於診斷輕度認知障礙的人主要有兩種角色，第一是評估造成失智症的原因，第二是輔助評估輕度認知障礙是否會進展至失智症。雖然被討論的生物標誌很多種，但目前應用在臨床的生物標誌只有五種，類澱粉蛋白生物標誌在出現臨床症狀前10~20年就開始異常。生物標誌主要分成兩大類，第一類是乙型類澱粉蛋白(amyloid β

peptide)累積，包括類澱粉蛋白正子影像攝影 (amyloid PET imaging)和腦脊髓液的類澱粉蛋白-42 (Aβ42) 偏低。第二類是與神經退化或受損相關的生物標誌，包括腦脊髓液的tau蛋白增加，正子影像檢查發現顳葉和頂葉減少氟脫氧葡萄糖攝取和核磁共振檢查顯示顳葉和頂葉有腦部萎縮的狀況。在臨床前期，因為症狀不太明顯，所以生物標誌主要應用於研究方面。在輕度認知障礙和失智症的診斷，臨床症狀才是最重要的，生物標誌只是輔助的角色。另外，生物標誌的指數也可評估疾病的嚴重程度和預估是否會進展至阿茲海默症，特別是跟神經受損相關的生物標誌。目前認為類澱粉蛋白相關的生物標誌最先異常，接著才會出現跟神經退化或受損相關的生物標誌異常⁸。(表三)

表三、跟阿茲海默症相關的生物標誌 (biomarker)⁸

<p>乙型類澱粉蛋白累積</p> <p>腦脊髓液的類澱粉蛋白-42</p> <p>類澱粉蛋白正子影像攝影</p>
<p>神經受損</p> <p>腦脊髓液的tau蛋白增加</p> <p>海馬迴體積或顳葉內側萎縮</p> <p>腦部萎縮的速度</p> <p>腦部正子攝影</p> <p>核醫腦血流灌注攝影</p>
<p>相關的生化變化</p> <p>發炎標誌物，如cytokine</p> <p>氧化壓力，如isoprostanes</p> <p>其它突觸受損和神經退化的標誌</p>

美國精神醫學學會在2013年出版的精
神疾病診斷與統計手冊第五版 (Diagnostic
and Statistical Manual of Mental Disorders-V,
DSM-V)¹，其中在失智症的章節有兩個重大的
改變。第一，在DSM-V中，已經把失智症
(dementia) 更名為神經認知症 (neurocognitive
disorders，簡稱NCDs)，NCDs又再細分
為重度神經認知症 (major neurocognitive
disorder, major NCD) 和輕度神經認知症
(mild neurocognitive disorder, mild NCD)；
第二，記憶力變差不再是診斷失智症的必要
條件，認知功能障礙如整體注意力 (complex
attention)、執行功能 (executive ability)、學習
能力 (learning)、記憶力 (memory)、語言功能
(language)、知覺動作功能 (perceptual-motor)
或社會人際認知 (social cognition)等只要有一
項或一項以上受損即可診斷失智症 (表四，表
五)。重度神經認知症和輕度神經認知症最主
要的差別在於認知功能下降程度是否嚴重到足
以影響日常生活功能，如果有影響到日常生活
則屬於重度神經認知症。另外，在神經心理測
驗 (neuropsychological testing)，重度神經認知
症病患的測驗結果會大於或等於兩個標準差，
輕度神經認知症的病患會介在1到2個標準差
之間。輕度神經認知症和重度神經認知症的是
失智症從輕微至嚴重的病程，有時真的難以區
分，而且神經心理測驗檢查也會受到病人的教
育程度而影響，所以必須靠詳細的病史詢問、
臨床觀察和仔細評估才能下最後的結論。

參考文獻

1. Kupfer DJ: Diagnostic and Statistical Manual

表四、DSM-V 重度神經認知症的診斷標準¹

1. 與之前比較，至少一項或以上的顯著認知功能下降，包括：整體注意力 (complex attention)、執行功能 (executive ability)、學習能力 (learning)、記憶力 (memory)、語言功能 (language)、知覺動作功能 (perceptual-motor) 或社會人際認知 (social cognition)，並符合以下兩項：
 - (1) 病人、家屬或醫師提出顯著認知功能下降。
 - (2) 標準神經心理測驗或其他量化的臨床量表顯示顯著神經認知功能下降。
2. 認知功能下降，無法獨立處理日常生活功能(如結帳或服藥)。
3. 排除譫妄。
4. 排除其他造成認知障礙的疾病，如重度憂鬱症、精神分裂症。

表五、DSM-V 輕度神經認知症的診斷標準¹

1. 與之前比較，至少一項或以上的輕度認知功能下降，包括：整體注意力 (complex attention)、執行功能 (executive ability)、學習能力 (learning)、記憶力 (memory)、語言功能 (language)、知覺動作功能 (perceptual-motor) 或社會人際認知 (social cognition)，並符合以下兩項：
 - (1) 病人、家屬或醫師提出輕度認知功能下降
 - (2) 標準神經心理測驗或其他量化的臨床量表顯示輕度神經認知功能下降
2. 認知功能下降，但沒有影響到日常生活功能。
3. 排除譫妄。
4. 排除其他造成認知障礙的疾病，如重度憂鬱症、精神分裂症。

of Mental Disorders, Fifth Edition. American Psychiatric Association 2013; 591-644.

2. Hendrie HC: Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease. Am J Ger Psychiatry 1998; S3-18.
3. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al: Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review): Report

of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2001; 56(9): 1143-53.

4. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al: 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; 7(3): 263-9.
5. Sperling RA , Aisen PS , Beckett LA, et al: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7(3): 280-92.
 6. Petersen R C, Dody R, Kurz A, et al: Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58(12): 1985-92.
 7. Morris JC , Cummings J: Mild cognitive impairment (MCI) represents early-stage Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2005; 7(3): 235-9; discussion 255-62.
 8. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, et al: National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2012; 8(1): 1-13. 

