輕度知能障礙的研究現況

文／陳達夫，邱銘章，葉炳強（台大醫院神經部主治醫師）

根據知能的連續發展理論（cognitive continuum），由正常老化到失智症（dementia）開始出現徵兆之間，存在著一個過渡區域稱之爲輕度知能障礙（Mild Cognitive Impairment；MCI）。自從Reisberg等在1991年正式提出這個名稱之後，便在研究失智與老化的學術界引起莫大的迴響，雖然對於如何界定與名稱仍有爭議，但由於下列因素，MCI已經成爲一項重要的研究課題：

（1）許多老化的長期追蹤研究顯示，隨著老年人年紀的增加、知能亦隨之逐漸下降，可出現於各個不同的面向、呈現不同嚴重程度；而這也蘊含了在這群屬於過渡知能的人員具有早期失智的可能；

（2）這群過渡知能的老人在臨床上每年約有15~40%會惡化成失智狀態，其比例較一般常人的1~2%爲高；

（3）這群人很多在尚未出現失智症狀之前，腦部就出現阿茲海默症（Alzheimer’s disease; AD）的特殊病理變化；

（4）大部分的失智症目前並沒有可以治療的藥物，即使是最常見的AD，也只有少數藥物可以延緩病情惡化，特別是在疾病早期；

（5）近年來醫學的長足進步，使得民眾平均壽命增加，但相對地發生失智症狀的比例亦隨之提高；如果我們可以及早發現初期的失智患者加以治療，延遲他們的惡化時程，那麼醫療與照護成本必會大幅降低。

MCI的定義與爭議

儘管大家都肯定這個知能過渡地帶的存在與重

文承上頁

「成爲亞洲第一的大學醫院」。並將「成爲亞洲第一的大學醫院」之願景，簡稱口號爲「A1」，以發展前瞻性的臨床醫療技術服務爲主，評選A1研究項目之重點，以主題創新性、實際執行性、臨床服務價值性、經費資源合理性、對醫院之貢獻度等做爲評選項目。2004年全院共提出58項計畫，經書面初審及簡報複審，再由院長室召開審查會議，共有8項列爲本院2005年A1發展計畫。2005年通過8項計畫包括：幹細胞移植中心、以188Re-ECD/Lipiodol經肝動脈栓塞肝細胞癌、龐貝氏症及溶小體儲積症診斷治療中心、牙科3D定位測量診斷系統、分離式耳膜上助聽器及中耳植入型助聽器之研發、光生物效應研究與皮膚疾病新醫療法開發計畫、過敏免疫中心、生殖醫學中心。這些計畫目前已在積極執行中，期待在不久之將來有優異之研究成果展現。（本文策畫／醫學院婦產科黃思誠教授）

要性，但如何界定範圍、如何稱呼自始至終爭議不定。當前眾人最常引用是Petersen氏所提出的臨床診斷標準：（a）病患自覺或/及家屬觀察的記憶障礙；（b）正式的神經心理測驗顯示其記憶功能較同年齡、教育程度者爲差（小於平均值一個標準差以下）；（c）一般知能仍屬正常範圍；（d）日常生活活動（activities of daily living）並不受影響；（e）並未達到DSM-IV所定義的失智程度。

由此定義固然可以了解高比例的MCI患者日後會變成失智症、特別是AD，然而臨床上的實際觀察，並非所有的過渡知能狀態都是記憶的障礙，有些則是表現在不同的知能面向上，如語言、空間、判斷力等；況且產生的失智症種類也包含血管性、額顳葉型（Frontotemporal lobe degeneration）、路易體氏失智症（Dementia with Lewy bodies）等。因此鑒於MCI本身的異質性，許多學者建議將MCI再作分類，1999年的MCI專家會議（Current concepts in MCI Conference）建議因其知能障礙項目分爲三類：失憶型輕度知能障礙（MCI-amnestic）、非記憶性單一知能障礙（MCI-single, non-memory domain）及多面向輕度知能障礙（MCI-multiple domains, slightly impaired）。然而有些學者並不喜歡這麼複雜的分法，他們沿用原始的MCI代表以記憶障礙爲主的類型，其他非記憶障礙爲主要表現的則稱爲非失智性知能障礙（Cognitive impairment, non dementia; CIND）。甚至有些人爲了強調血管性的危險因素，特別以血管性知能障礙（Vascular cognitive impairment; VCI）來代表這一群特殊的病患。這些繁雜的分類方式，是我們在審視相關文獻及研究結果之前必先了解的。

MCI的診斷與研究

許多關於MCI的研究除了必須先行決定採用何種診斷定義，如何判定其知能屬於正常老化與失智之間，也是影響研究結果的重要因素。有人直接套用失智症的全面性評估量表，如臨床失智評估量表（Clinical Dementia Rating scale; CDR）、或是全面退化評估量表（Global Deterioration Scale; GDS），CDR=0.5、GDS2或3的時期都符合MCI的診斷，然而卻與部分正常老化、特別具有焦慮憂鬱的老人，或是初期的失智患者重疊而難以區分，因此只能作爲輔助診斷之用；想要真正與失智及正常老人有所鑑別，還是得靠正式的神經心理測驗。至於那一項測驗最具診斷準確性，其實並沒有定論，不只是記憶功能檢查－特別是延遲回想（delayed recall）與新近記憶（new learning）部分，許多語言、注意力及執行力的測試也都有很好的鑑別力；筆者也曾在台大醫院進行相關研究，依Petersen的MCI-amnestic診斷標準，以簡單知能測試（Mini-mental state exam; MMSE）和（Wechesler Memory Scale, revised; WMSR）爲主要篩檢工具，亦發現Digital symbol substitution test與Verbal fluency test同樣可以區分正常人與MCI患者，但Switch attention test與嗅覺測試則無顯著效果。

然而，目前長期的追蹤研究大家所關注的焦點，是想找出可以預測病患將來會退化成失智症的危險因素或是檢查項目。許多之前提及的神經心理測驗，除了可以用來做爲MCI的診斷工具之外，也發現得分亦較低者將來退化成失智症的比例較高；但由於神經心理測驗費時耗力，又缺乏共通的版本，因此並非是適當的選擇。神經影像檢查則是較新的運用，測量海馬迴（Hippocampus）及entorhinal cortex的體積大小，有助於推估將來是否發生退化的可能性，特別是MCI-amnestic型患者，只可惜特異性並不高；功能

性影像檢查如functional magnetic resonance image（fMRI）、spectrum positron emission computed tomography（SPECT）、magnetic resonance spectroscopy（MRS）目前則只用於MCI的輔助診斷。至於有沒有任何的生物標記（biomarkers）可以利用呢？研究報告指出MCI患者腦脊髓液中Aβ42濃度降低而tau蛋白升高的話，較容易轉變爲AD；帶有APOE4的基因者早已知道容易發生AD，在MCI的病患群中亦具有相同傾向。然而上述種種，都不是必然的致病因素（pathognomonic factor），只能做爲預後評估的輔助工具。

MCI的治療與預後

關於MCI的盛行率與預後的研究，主要因所選擇的診斷標準與檢查工具不同而有些許出入，但是這些長期的追蹤研究大多顯示：

（1）MCI患者罹病率（mobidity）、死亡率（mortality）及發生失智症比例較正常老人爲高；

（2）MCI患者男女比例並無顯著差異，只有某些報告男性較爲常見；

（3）年齡與MCI的發生亦無顯著相關性；

（4）低教育程度、居住於安養機構與鄉村者較常見MCI患者，但也沒有統計上的差異。

至於MCI的治療，臨床上已經有許多失智症的相關藥物進行治療研究計畫，包括各種乙醯膽鹼酶抑制劑（Acetylcholinesterase inhibitor, ACEI）、Memantine、抗發炎藥物（如COX-2）、抗氧化藥物（如Vit. E）、Piracetam、Gingko biloba等，雖然部分計畫結果顯示可以改善記憶或其他知能，但治療目標主要評估MCI患者接受治療之後發生失智症的比例是否降低，則需要長時間與大量的病人數才能看出效果，因此目前並無正式結論發表，而美國食品藥物管理局（FDA）與台灣健保單位也還沒有正式核准製MCI的治療用藥。

結語

MCI其實代表著介乎正常老化與失智之間的過渡知能狀況，具有MCI特性的人較容易發生失智症；雖然，MCI時期是否就要開始接受治療仍有爭議，但是對於失智症的早期防治、失智機轉的探討，MCI都是一個很重要的課題；而當務之急應是及早制定共同接受的診斷標準及分類。（本文策畫／醫學院骨科江清泉教授）

參考資料

[1]Busse A, Bischkopf J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC. Subclassifications for mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity. *Psychol Med.* 2003; 33(6):1029-38.

[2]Busse A, Bischkopf J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC；Leipzig Longitudinal Study of the Aged LEILA75+. Mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity according to current approaches. *Acta Neurol Scand.* 2003; 108(2):71-81.

[3]DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurol.* 2003; 2(1):15-21. Review.

[4]Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC. Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia, and major subtypes of dementia. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78 (10):1290-308. Review

[5]Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2001; 58 (12):1985-92. Review.

[6]Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology.* 2001; 56(1):37-42.

[7]Sunderland T, Wolozin B, Galasko D, Levy J, Dukoff R, Bahro M, Lasser R, Motter R, Lehtimaki T, Seubert P. Longitudinal stability of CSF tau levels in Alzheimer patients. *Biol Psychiatry.* 1999; 46(6):750-5.

[8]Thal LJ. Therapeutics and mild cognitive impairment: current status and future directions. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2003; 17 Suppl 2:S69-71. Review.