

①

出國報告（出國類別：進修）

②

失智症臨床診斷治療與生物標誌研究

③

服務機關：臺中榮民總醫院

姓名職稱：李威儒 主治醫師

派赴國家：美國

出國期間：107年8月1日至108年7月31日

報告日期：108年8月15日

## 摘要

失智症尤其是阿茲海默氏症的診斷在最近五年內有快速的進步，從傳統的臨床診斷進展到運用各種影像、腦脊髓液或血液的生物標誌來增加診斷的準確度。職於這一年進修期間臨床部分參與失智症特別門診、神經心理測驗、失智症特別病患 consensus meeting，學習臨床診斷和運作失智症中心模式。神經影像研究部分參與 Laboratory of Neuro Imaging 的神經影像學課程和特別演講，進一步了解並學習實際操作神經影像分析軟體，並使用我們這幾年研究所累積的核磁共振影像完成一部分的定量分析；生物標誌研究部分學習建立腦脊髓液分析前步驟並分析生物標記的模式，應用在失智症的研究上；失智症危險因子研究方面，申請美國 The National Alzheimer's Coordinating Center 的長期追蹤資料，分析心血管疾病危險因子是否影響阿茲海默氏症患者退化的速度，並跟台灣之資料統整分析。失智症為目前台灣必須面對的重要課題，其診斷與照護需要跨科別的合作，生物標記的診斷為現在及未來重要的趨勢，應考慮建立失智症及老化資料庫、發展腦部影像及腦脊髓液生物標記研究，服務病患並持續進行研究。

關鍵字：失智症、記憶門診、生物標記

# 目 次

摘要 .....	2
目的 .....	4
過程 .....	4
心得 .....	6
建議 .....	7

# 內文

## 一、 目的

失智症是一種會影響記憶、思考、行為以及執行日常生活能力的退化性疾病，其中以阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease, AD) 最普遍(約佔 50-75%)，其他還包括血管型失智症、路易氏體失智症、額顳葉型失智症等。失智症除了進行性記憶力減退外，還可能會出現干擾行為、個性改變及妄想幻覺等精神行為症狀，影響日常生活及自我照顧之能力，已成為全世界和台灣重要的醫療及社會問題。失智症尤其是阿茲海默氏症的診斷在最近五年內有快速的進步，從傳統的臨床診斷進展到運用各種影像、腦脊髓液或血液的生物標誌來增加診斷的準確度。依據目前臨床阿茲海默氏症之診斷標準，利用詳細病史、臨床症狀及神經心理評估來診斷，敏感性約 80-85%，特異性約 70%。與其他失智症的鑑別則不佳，只有 40-60%，納入各種生物標誌的診斷系統對於未來失智症之早期診斷、治療及研究均相當重要。目前阿茲海默氏症的治療已經接近 20 年沒有新的治療藥物，目前認為可能的原因有下列幾個可能：第一，開始治療的時間太晚，根據目前生物標誌的研究，阿茲海默氏症病患腦中的類澱粉蛋白堆積在臨床症狀前 20 年就已經開始，因為腦部的損傷已經太久，清除類澱粉達不到效果，所以也許需要在病人腦部已經出現類澱粉堆積但是還沒有症狀時就要開始治療，因此，我們需要有病患臨床前期 (preclinical stage) 就能夠使用的準確檢測生物標記的方式。第二，阿茲海默氏症的原因非常複雜，除了類澱粉之外，磷酸化 Tau 蛋白、腦部血管病變、神經發炎反應都是造成腦部功能退化的原因，單獨治療其中一個原因無法達到效果，可能需要有準確的生物標誌檢驗方式來確定每個病患腦部功能退化是由那些因素造成，再根據各個原因使用不同的治療策略。第三，根據近幾年的基因研究，有一些和脂質(lipid)代謝和小膠質細胞(microglia)相關的基因被認為和阿茲海默氏症的風險相關，所以除了上述原因之外，也許還有其他致病的原因尚未發現。南加州大學有完整的阿茲海默氏症研究中心(Alzheimer disease research center, ADRC)，為美國從 1984 年最早設立的 5 家阿茲海默氏症研究中心之一，提供完整的臨床診斷、治療、研究和臨床試驗，利用這一年進修的時間學習建立失智症中心臨床照護及研究模式並觀摩如何整合神經影像、蛋白質體學和基因多型性進行失智症危險因子及生物標誌研究。

## 二、 過程

職 李威儒於 108 年 7 月 31 日於南加州大學神經科報到，由神經科及 ADRC 的 Director Prof. Helena C. Chui 安排學習行程，以下由臨床部分、神經心理測驗、腦部影像研究、和生物標記研究分別介紹。

1. 臨床部分參與 Prof. Chui 每週兩次(每周三在 USC Keck Hospital、每周一在 USC 合作的 Rancho Los Amigos National Rehabilitation Center)的失智症特別門診(memory clinic)、每週一次的神經內科 Grand round、每兩週一次的失智症特別病患 consensus meeting。在失智症特別門診中，結合神經內科醫師、老年精神科專家、高齡醫學科 PA、臨床社工師、神經心理師、個案管理師、研究助理，組成完整的評估團隊。在初診時馬上進行簡單的神經心理測驗，再加上即時的意見交換，甚至交互門診的模式，在初診時就能快速了解病患狀況及提高診斷的準確率。在門診之後，每兩週舉行一次失智症特別病患 consensus meeting，臨床醫師在會議中 review 每個病患的病史和神經學症狀，神經心理師說明神經心理測驗的結果，再加上影像科醫師評估病患腦部核磁共振影像，討論各個病患可能的診斷，是否需要進一步安排其他檢查進行鑑別診斷，如腦部 PET scan 或測定腦脊髓液中 amyloid 和 Tau 濃度，並進行住院醫師教學，另外也會針對各個病患所需要照顧上的協助由受過失智症專

業訓練的臨床社工師進行個案化的需求評估，提供各種醫療社會資源的協助，最後再由個案管理師篩選適合參加研究計畫或是臨床藥物試驗的病患。另外比較特別的門診為 Dr. John Ringman 的年輕型遺傳性失智症門診，在門診中對於懷疑遺傳性失智症的病患提供 Next Generation Sequencing (NGS) panel 來確定診斷，在門診中也看到了基因確診的年輕型阿茲海默氏症病患，並觀摩 family conference，如何向家屬說明這樣的遺傳性疾病，並由臨床社工師及時介入，安排後續照顧的協助。



USC 失智症特別門診診間



Rancho Hospital 門診診間

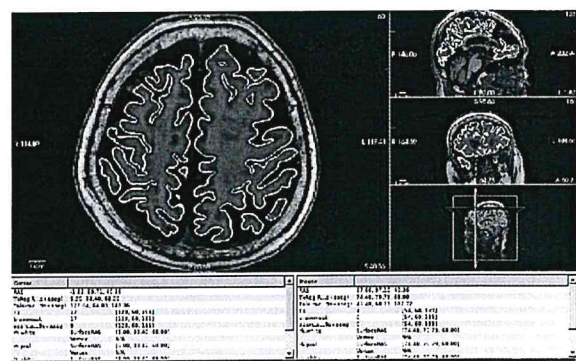
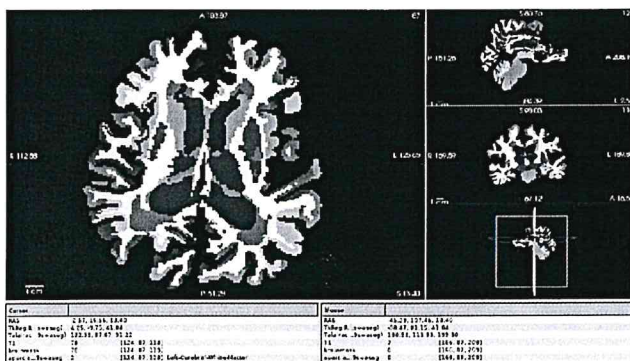


職於 USC 的 ADRC 前留影

- 經由 Prof. Helena C. Chui 的介紹向資深臨床心理師 Kecia Watari Knoell, Ph.D 學習如何運用臨床神經心理測驗工具並運用常模於臨床診斷及研究、並根據我們這幾年來所累積的研究資料建立台灣 12 項字彙記憶測驗中老年人常模(如下方表格)。

測驗名稱	美國常模				台灣常模			
	18-24	25-34	35-44	45-54	18-24	25-34	35-44	45-54
字彙測驗	11.00	11.70	12.20	12.50	11.00	11.50	12.00	12.50
動物測驗	7.00	7.50	8.00	8.50	7.00	7.50	8.00	8.50
職業測驗	10.00	10.50	11.00	11.50	10.00	10.50	11.00	11.50
職業測驗 II	10.00	10.50	11.00	11.50	10.00	10.50	11.00	11.50
職業測驗 III	10.00	10.50	11.00	11.50	10.00	10.50	11.00	11.50
職業測驗 IV	10.00	10.50	11.00	11.50	10.00	10.50	11.00	11.50
職業測驗 V	10.00	10.50	11.00	11.50	10.00	10.50	11.00	11.50
職業測驗 VI	10.00	10.50	11.00	11.50	10.00	10.50	11.00	11.50
職業測驗 VII	10.00	10.50	11.00	11.50	10.00	10.50	11.00	11.50
職業測驗 VIII	10.00	10.50	11.00	11.50	10.00	10.50	11.00	11.50
職業測驗 IX	10.00	10.50	11.00	11.50	10.00	10.50	11.00	11.50
職業測驗 X	10.00	10.50	11.00	11.50	10.00	10.50	11.00	11.50
職業測驗 XI	10.00	10.50	11.00	11.50	10.00	10.50	11.00	11.50
職業測驗 XII	10.00	10.50	11.00	11.50	10.00	10.50	11.00	11.50

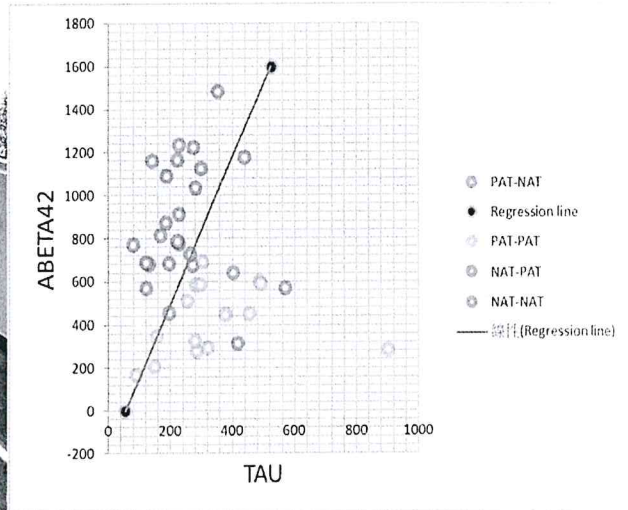
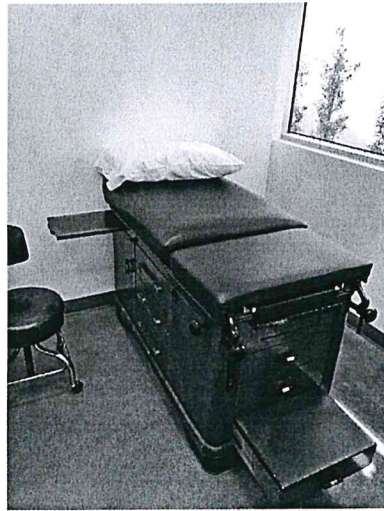
- 在腦部神經影像部分，由南加州大學 Laboratory of Neuro Image (LONI)的 Prof. Judy Pa 安排參與每週在南加大 Laboratory of Neuro Imaging 的神經影像學課程和特別演講，並在 Prof. Judy Pa 的指導下進一步了解並學習實際操作神經影像分析軟體，並使用我們這幾年研究所累積的核磁共振影像完成一部分的定量分析，但是因為有部分影像品質不佳，電腦分析完需要自己一個一個影像確認電腦分析的正確性並進行人工修復(如下圖)。



4. 生物標誌研究跟隨 Huntington Medical Research Institutes (HMRI) 的 Dr. Michael Harrington 學習。學習建立腦脊髓液分析前(Preanalytical)protocol，分析 biomarker 的 patterns 應用在失智症的研究上。也藉由 HMRI 過去 10 年所收集的正常老化族群的腦脊髓液(CSF) biomarker 長期追蹤資料進行分析。



HMRI 研究大樓



HMRI 腰椎穿刺(spinal tap)床及 CSF biomarker pattern 分析

5. 失智症危險因子研究方面，申請美國 The National Alzheimer's Coordinating Center (NACC)的長期追蹤資料，分析心血管疾病危險因子是否影響阿茲海默氏症患者退化的速度，並將跟我們目前已經完成台灣之資料統整，已完成論文投稿中。

### 三、心得

1. 臨床記憶門診是所有失智症治療和研究的基礎，詳細的臨床資料收集和適合的神經心理測驗工具為必要的步驟，但是此兩個步驟非常花時間，藉由觀摩南加大阿茲海默氏症研究中心的記憶門診，將調整國外的做法來適用國內的醫療現況。臨床社工師在記憶門診中扮演很重要的角色，有經驗的社工師可以快速了解病患和家屬的需求，減輕家屬照顧上的壓力，並讓門診的流程更順利，以臺中榮總的現況來說，失智症個案管師可以處理其中一部分的需求。失智症病患 consensus meeting 為確定診斷、討論後續治療追蹤計畫、執行研究計畫和臨床試驗、建立團隊及住院醫師教學很好的模式，另外可以讓團隊的不同領域成員都能對病患狀況有所了解，在與病患接觸及解釋時能有一定的共識。
2. 神經心理測驗為臨床失智症病患鑑別診斷重要的工具，不同 cognitive domain 的功能障礙需要有本土化的常模來比對，選擇本土化的神經心理測驗工具有其必要性。臨床心理師可以針對神經心理測驗結果提供病患後續治療追蹤的建議，如病患是否適合繼續駕駛車輛、是否需要治療憂鬱症等等。
3. 失智症的臨床診斷已經進入生物標記的時代，腦部 PET 影像和 CSF 生物標記應是目前也是未來幾年最重要的診斷方式及研究目標。<sup>18</sup>F-FDG-PET 可以看出腦部葡萄糖代謝的模式，目前在美國使用在失智症鑑別診斷且保險給付已經超 20 年的時間，另外可以顯示類澱粉、Tau 蛋白、甚至 serotonin(血清素)的 PET 影像也如火如荼的發展接近成熟的階段。在台灣我們缺乏 PET 的

臨床經驗，目前在診斷上還是只能靠臨床症狀和腦部結構影像(核磁共振或電腦斷層)，其實在臨床使用或研究上已經過時，但是 PET 影像價錢高，需要特殊機器及藥物，相對來說 CSF 的生物標記測定相對單純且花費較低，但是 CSF 的收集需要建立收集、儲存及分析前的 protocol 來保持檢體品質並維持穩定的實驗。CSF 的生物標記診斷應是比較適合台灣發展的方向，但是要克服的是家屬和病患對於腰椎穿刺的一些害怕和誤解。另外周邊血液的診斷生物標記也是一個重要的挑戰，其中最大的關鍵是周邊血液生物標記和腦部的連結，CSF 也可以在研究中用來當作此一連結。

4. 失智症的治療是目前醫學界一個重大的挑戰，已經接近 20 年沒有新的有效藥物，包括近期在臨床前期帶有風險基因病患的 BACE 藥物試驗(Generation Study)也失敗，這代表治療部分需要有新的思考方向，類澱粉可能不是治療的單一目標，生物標記診斷和研究是需要繼續發展的方向，來了解每個病人腦中或體內有那些致病蛋白、血管性病變或相關免疫反應，再來針對各種不同機轉治療。
5. 在所有失智症研究中，一個資料充足、診斷明確、追蹤順暢的病人群體(cohort)是必要的條件，因為失智症為退化性疾病，所有研究或試驗藥物要看出結果都需要數年甚至數十年的時間，另外失智症相關的共病症非常廣泛，需要一個大型的多年資料庫來當作所有研究的基礎，美國的 The National Alzheimer's Coordinating Center (NACC)所收集的資料就是一個很好例子。另外失智症世代研究所收集的資料涵蓋面廣，需要整合包括臨床神經科、精神科失智症專門醫師、臨床心理師、臨床神經放射科醫師、腦部影像專家、基因研究及蛋白質體學專家、醫學統計專家、公共衛生專家等等。

#### 四、建議事項（包括改進作法）

1. 臨床部分可開設失智症特別門診，在初診時就能完成一部分的心理測驗和資料收集，並能由失智症個案管師在病患一開始就醫時就接觸病患和家屬建立關係。建立個案管師個案評估和轉介步驟，針對有需求的病患和家屬給予個人化的協助。建立失智症病患 consensus meeting，由科內專長失智症的主治醫師、對失智症有興趣的住院醫師、影像科醫師、神經心理師、失智症個案管師共同參加，討論失智症病患診斷和安排後續治療和追蹤的方式。國內有些醫院推行的多科綜合失智症門診病不一定是最好的模式，因為多科醫師同時在門診會影響到個別醫師和病人接觸的時間，也許使用 consensus meeting 的模式讓不同領域醫師互相討論會更有效率。
2. 可考慮與臨床心理師討論並挑選適合臨床使用的神經心理測驗工具組套，改變報告呈現方式，讓臨床醫師能更簡單了解並運用神經心理測驗報告於臨床診斷上。另外應建立一套失智症世代研究所適合的神經心理測驗工具供長期追蹤的院內失智症及高齡病患資料庫使用。
3. 應考慮結合臨床、影像、神經心理測驗及生物標記等資料建立長期追蹤的院內失智症及高齡病患資料庫，並藉由個案管理的方式嘗試提高追蹤率，並根據追蹤資料分析影響失智症的危險因子。
4. 應建立並驗證腦脊髓液收集、儲存、及生物標記分析的步驟，並發展腦部 PET 影像為目前及未來生物標記診斷腦部退化性疾病的時代做好準備。