

# 周邊神經病變簡介

謝松蒼

## 前言

過去十年來，周邊神經病變（peripheral neuropathy）的研究進入一個新的紀元：一些百年來原因不明的遺傳性周邊神經病變（hereditary neuropathy），已經知道病變基因的位置所在；許多過去可使生命垂危的疾病，如急性神經根炎（acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, AIDP），即俗稱之格—巴氏症候群（Guillain-Berré syndrome, GBS），藉著免疫療法，可以緩解，甚或痊癒。周邊神經病變的臨床表現極多樣化，原因亦複雜，有時會被誤為中風或脊髓病變，常造成鑑別診斷的困擾。經過這一、二十年來的研究，許多周邊神經病變已能詳細分類及有效治療。

## 周邊神經病變之分類

周邊神經病變依其所犯神經種類及數目多少，以及所犯神經分佈是否對稱，可分為單一神經病變（mononeuropathy），多條神經病變（mononeuropathy multiplex），神經根病變（radiculopathy）及多發性周邊神經病變（polyneuropathy）（表1）。

表1：周邊神經病變的種類

單一神經病變
多條神經病變
多發性神經病變
運動
感覺
自主神經
混合型

單一神經病變是指運動及感覺功能缺失，只侷限於一條神經所支配的範圍，常見的腕隧道症候群（carpal tunnel syndrome），即是屬於此類，這是因正中神經（median nerve）通過腕部之屈肌韌帶（flexor retinaculum，又稱腕隧道 carpal tunnel）受壓迫所致。正中神經所支配的拇指外展肌（abductor pollicis brevis）會無力或萎縮，而大拇指、第二指、第三指及第四指內側皮膚感覺會變差，甚或知覺消失。其他常見的單一神經病變有遲發性尺神經麻痺（tardy ulnar palsy）及腓神經麻痺（peroneal nerve palsy）。

多條神經病變則是肇因於多條（通常不對稱）神經同時或次第受犯，如右手的尺神經，左手的撓神經（radial nerve），左下肢的腓神經；引起這類疾病的原因（表2），常見的有血管炎（vasculitis）、類澱粉沉積症（amyloidosis）及麻瘋（leprosy）。

多發性周邊神經病變是對稱性周邊神經病變，與前述多條神經病變之不對稱性有別，病患的症狀常由下肢的最末端（趾尖）開始，往近端及上肢沿伸，因此在病程中，會有腳踝以下的足部及手腕以下的手部皮膚感覺變差，神經缺失的部位恰似穿襪子、帶手套的部位，又稱套襪分佈（glove—stocking distribution）；多發性周邊

表2：引起多條神經病變的原因

血管炎
糖尿病
多條運動神經病變(mononeuropathy multiplex)
麻瘋病，萊姆氏病(Lyme disease)
類澱粉神經病變
周邊神經腫瘤
脫髓鞘型周邊神經病變

神經病變可以依受犯神經種類不同，而有不同症狀。

## 鑑別診斷

多發性周邊神經病變的症狀通常是兩側對稱，上、下肢皆受犯；因此在神經學診斷的定位 (localization) 上必須與下列疾病區別。

**脊髓病變：**通常合併括約肌症狀 (sphincter symptoms)，尿失禁或排尿困難；感覺神經症狀常在某一脊髓段以下才有 (sensory level)。

**神經肌肉交接處疾病 (neuromuscular junction disorders)：**以肌無力症 (myasthenia gravis) 為代表，常合併侵犯眼肌，典型的表現是症狀的嚴重程度與反覆運動有關，休息則症狀改善。

**肌肉疾病：**因只犯及運動神經系統，不應有感覺神經症狀；其次，大部份肌肉疾病以犯及近端肌肉 (proximal weakness) 為主，此與大部份周邊神經病變造成遠端肌肉無力 (distal weakness) 為主，有所區別。

這些對於典型疾病的鑑別診斷有用，但同時必須注意的是，部份的肌肉病變以犯及遠端肌肉為主，稱為遠端肌肉病變 (distal myopathy)。因周邊神經病變表現極多樣化，有些在疾病早期即可犯及近端肌肉，如急性神經根炎；因此，進一步的鑑別診斷需仰賴實驗室檢查。

## 周邊神經的分類及功能異常

運動神經在生理學的分類稱為  $A\alpha$  及  $A\beta$  神經 (直徑 5~22 微米)，職司肌肉收縮的控制，其細胞本體位於脊髓前角 (ventral horn)，末梢終止於神經肌肉交接處 (neuromuscular junction)，釋放神經傳導物質，即乙醯膽鹼 (ace-

tylcholine)，以刺激肌肉纖維收縮。

感覺神經有兩類，一類職司本體感覺 (proprioceptive sensations)，一類負責體外感覺 (exteroceptive sensations)。本體感覺的受體位於肌肉、關節、軟組織中，由  $A\alpha$  及  $A\beta$  神經 (直徑 5~22 微米) 傳導振動及關節位置和活動的刺激。體外感覺的受體位於皮膚表層，由  $A\delta$  (直徑 1~5 微米) 及 C (無髓鞘神經，直徑在 2 微米以下) 神經負責傳導冷、熱、痛覺。

自主神經分為交感神經及副交感神經，由  $A\delta$  及 C 神經負責控制心臟、血管、消化、泌尿、出汗及瞳孔大小等功能。

因運動神經及本體感覺神經屬於較大直徑的有髓鞘神經 (myelinated nerves)，又合稱為大直徑神經 (large fiber 或 large-diameter axon)，而  $A\delta$  及 C 神經合稱為小直徑神經 (small fiber 或 small-diameter axon) (表 3)。

周邊神經病變的臨床表徵即可依何種神經受犯而有何種功能缺失。運動神經受犯時，即會有下運動神經元癱瘓 (lower motor neuron sign)，病人除了無力以外，會有肌張力 (muscle tone) 降低，肌腱反射 (tendon reflex) 降低及肌肉萎縮的現象。感覺神經受犯時，則可依受犯的感覺神經，而有振動覺或冷、熱、痛覺的消失。自主神經的症狀更 (anhidrosis) 或出汗過多 (hyperhidrosis)，便秘或腹瀉，心跳過快或慢，血壓過高或過低，最常見的姿勢性低血壓，自主神經的症狀可以單獨或合併出現。

## 周邊神經病變的症狀

周邊神經受傷時，會有功能的缺失，此時表現出的稱為負症狀 (negative phenomenon)，即前述的肌肉無力及感覺功能消失。在此同時，受傷的神經也像一條電線皮脫落的電線，因為神經

表 3：周邊神經之分類及功能

種 類	運動神經		感覺神經		自主神經	
生理分類	$A\alpha$ , $A\beta$	$A\alpha$ , $A\beta$	$A\delta$	C	$A\delta$	C
直徑	大直徑	大直徑	小直徑	小直徑	小直徑	小直徑
髓鞘	有髓鞘	有髓鞘	有髓鞘	無髓鞘	有髓鞘	無髓鞘
功能	支配肌肉	本體感覺	體外感覺：冷，熱，痛		交感，副交感	

纖維表面的離子通道 (ion channels) 重新分佈, 造成神經的敏感性增加, 會發生異常的指令, 造成正運動症狀 (positive motor phenomenon) 及正感覺症狀 (positive sensory symptoms)。在很多情況下, 病患尚未察覺明顯的功能缺失前, 先發現的是這些正症狀, 因此診察醫師必須注意到, 正症狀與負症狀是有相關的, 而正症狀的存在意味著周邊神經病變。正運動症狀 (表4) 包括肌纖維自發性收縮 (fasciculation)、顫動 (fibrillation)、肌陣攣 (myokymia)、神經性肌肉強直 (neuromyotonia) 及痛性肌痙攣 (cramps), 神經病變型顫抖 (neuropathic tremor) 及偽指瘻症 (pseudoathetosis)。肌纖維自發性收縮是肉眼可見, 而肌纖維顫動則需仰賴肌電圖檢查 (electromyography, EMG) 始能偵測。肌纖維自發性收縮常代表運動神經元 (motor neuron) 的病變。肌陣攣通常源自周邊運動神經的病變, 患者肌肉持續處於收縮狀態。正感覺神經症狀 (表5) 即是神經痛 (neuropathic pain), 神經痛可分異常感覺型神經痛, 或稱接觸物感痛 (dysaesthesia) 及神經束痛 (nerve trunk pain), 通常肢體末端針刺、麻痛的感覺即是異常感覺型神經痛, 常見於如糖尿病所致之小直徑多發性神經病變; 而如骨刺壓迫神經根所造成突然間的觸電感即是神經束痛。

表4: 正運動症狀

源自周邊神經病變
肌纖維自發性收縮或顫動
肌陣攣或稱神經性肌強直
痛性痙攣
源自中樞及周邊神經病變
神經病變型顫抖
偽指瘻症

表5: 正感覺神經症狀

類型	異常感覺型神經痛	神經束痛
分佈	表層皮膚	深層組織
	遠端肢體	近端肢體
特徵	間歇性	時好時壞
		運動會加重
病例	小直徑神經病變	神經根壓迫症候群 臂神經炎

## 周邊神經病變的神經生理學檢查

有髓鞘神經纖維之軸突的外圍是, 由許宛氏細胞 (Schwann cell) 的細胞膜所特化而成的髓鞘。髓鞘的功能在於絕緣, 使神經衝動循跳躍式傳導 (saltatory conduction), 因此有髓鞘神經的傳導速度比無髓鞘神經快。發生脫髓鞘神經病變 (demyelinating neuropathy) 時, 神經傳導速度會大幅減低, 同時有可能發生傳導阻斷 (conduction block); 另一方面, 神經纖維大量受傷, 軸索退化 (axonal degeneration), 神經傳導速度只會略微降低, 但是動作電位的振幅會大大降低。髓鞘的成熟度與年齡有關, 因此神經傳導速度會由新生兒、嬰兒、幼童至成人持續變快 (圖1所示神經傳導速度與年齡的關係), 一般在3-5歲以後, 周邊神經的髓鞘發育臻於成熟, 神經傳導速度與成人值相差無幾, 可以適用成人的正常值。利用神經傳導檢查, 脫髓鞘神經病變與軸索退化型神經病變可以區分, 因為引起這二型神經病變的病因不同, 其治療方向亦不一樣。因此, 神經傳導檢查是診斷周邊神經病變必須的先趨步驟。對於各型之脫髓鞘神經病變 (demyelinating polyneuropathy), 比較傳導阻斷的有無及傳導速度的下降程度, 可以分類如 (圖2) 所示。如果没有傳導阻斷, 而傳導速度為一致性變慢 (uniform slowing), 則為遺傳

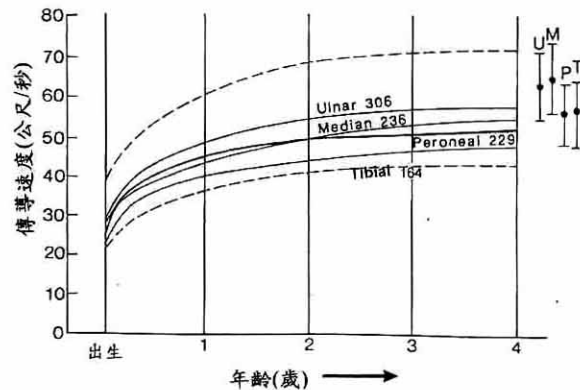


圖1: 神經傳導速度與年齡的關係 (取自推薦讀物 13) M代表正中神經 (median nerve), U代表尺神經 (ulnar nerve), P代表腓神經 (peroneal nerve), T代表脛神經 (tibial nerve)。

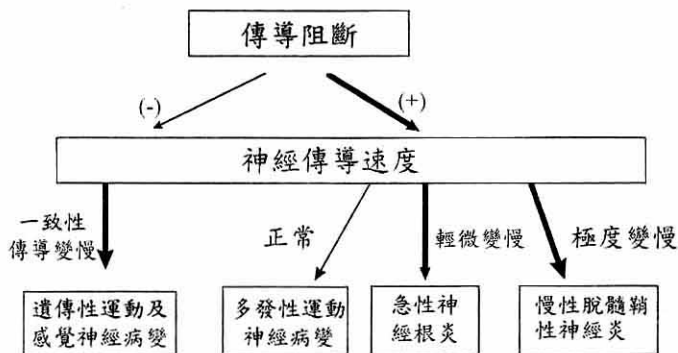


圖2：依神經傳導檢查分類脫髓神經病變。

性運動及感覺神經病變 (hereditary motor and sensory neuropathy, HMSN, 或稱夏-馬-杜氏病, Charcot-Marie-Tooth disease, 簡稱 CMT)。慢性脫髓鞘性神經炎 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP) 的變化則是傳道阻斷與傳導速度變慢並存。多發性運動神經病變 (multifocal motor neuropathy) 則是只有傳導阻斷但傳導速度正, 而急性神經根炎的傳導速度則是輕微變慢。

### 神經切片檢查

與神經系統其他部份的疾病相比較, 周邊神經病變可以利用神經切片得到病理標本, 對於周邊神經病變的原因有更好的了解。神經切片一般切取腓腸神經 (sural nerve), 這是一條感覺神經, 因此不會影響運動功能, 所造成的神經缺失較小。主要的神經病理變化是脫髓鞘 (demyelination), 軸突退化 (axonal degeneration) 及血管病變 (vasculopathy)。因為這幾種病理變化的原因及治療策略亦不盡相同, 因此神經切片檢查與神經傳導檢查, 對於周邊神經病變的診斷有相輔相成的效果。會有脫髓鞘變化的主要是遺傳性或後天性的脫髓鞘病變, 如遺傳性運動及感覺神經病變, 或慢性脫髓鞘性神經炎; 造成血管病變的周邊神經病變, 主要是多條神經病變及各種血管炎所致之神經病變。

### 週邊神經病變之診斷

周邊神經病變的診斷依賴病史詢問、神經學及理學檢查、神經傳導及神經切片檢查, 三分之

二至四分之三的周邊神經病變, 可以對其病因 (etiology) 有所掌握。可能造成周邊神經病變的原因包括: 如 (表6) 所示有遺傳性, 發炎性 (inflammatory neuropathy), 全身性疾病 (包括代謝性, 血管性中毒等), 依各個醫學中心以及病人年齡的不同, 各種原因的周邊神經病變的比例亦會不同, (表7) 所示即成人及兒童周邊神經病變的原因, 於 Dyck 對於成人的研究, 發現近半數為遺傳性疾病; Ouvrier 對於小兒科病人的研究亦有類似發現。值得注意的是, 這是在

表6：周邊神經病變的原因

遺傳性	
遺傳性運動及感覺神經病變	
遺傳性感覺神經病變	
類澱粉神經病變	
發炎性	
急性神經根炎	
慢性脫髓鞘性神經炎	
代謝性(包括中毒、營養缺乏)	
糖尿病	
尿毒症	
甲狀腺機能亢進或低下	
血管性	
血管炎	

表7：引起周邊神經病變原因的百分比

原因	Dyck, 1981	Ouvier, 1996
遺傳性	42%	50%
發炎性	21%	9%
全身性	13%	37%
原因不明	24%	4%

Dyck 取自推薦讀物(6), Ouvier 摘自推薦讀物(13)

醫學中心的研究，是屬於轉診病人，且多有神經切片的檢查；若以一般內診之成年病人作研究，則代謝性（特別是糖尿病性神經病變）會佔最大多數。

於臨床應用上，如果把握(1)發病的速度及病程的進展；(2)遺傳性或後天性；(3)受犯神經的類型；三個原則加以分析，則大部份週邊神經病變在詳細的病史詢問之後，可以推測出其原因。

病程的進展(表8)：可以依發病的速度，區分為急性神經病變(acute neuropathy)，數天至一、兩週內，神經功能即到底谷(nadir)，急性神經根炎是最典型的例子。亞急性神經病變(subacute neuropathy)則是在數週內疾病達最嚴重程度，如糖尿病所致之肌失養症(diabetic amyotrophy)及慢性脫髓鞘性神經炎。慢性神經病變(chronic neuropathy)如糖尿病週邊神經病變(diabetic neuropathy)，及慢性脫髓鞘性神經炎的病程則在數月至一、二年之間。長期性週邊神經病變(long-standing neuropathy)通常開始於幼年期，但疾病進展極為緩慢，十年

表8：依病程分類週邊神經病變

急性神經病變
急性神經根炎
紫質性神經病變
臂神經叢神經病變
亞急性神經病變
中毒性神經病變
營養缺乏性神經病變
血管性神經病變
營養性神經病變
慢性神經病變
糖尿病神經病變
營養性神經病變
慢性脫髓鞘性神經炎
單株蛋白性神經病變
類瘤性神經病變(paraneoplastic neuropathy)
慢性中軸突退化型神經病變(chronic axonal neuropathy)
長時間神經病變
遺傳性感覺神經病變
遺傳性感覺神經病變
費氏共濟失調(Freidreich ataxia)

或數十年間，可能只有輕微的肌力變化，一般家族內亦會有類似的病例，最典型的是遺傳性運動及感覺神經病變。

受犯神經的類型：依受犯神經的種類，可以區分為(1)以運動神經受犯為主之神經病變(motor-predominant neuropathy)，(2)以感覺神經受犯為主之神經病變(sensory-predominant neuropathy)，(3)以自主神經受犯為主的神經病變(autonomic-predominant neuropathy)(表9)。

(1)以運動障礙為主的週邊神經病變可以再依有無遺傳性，而分為遺傳性及後天性；遺傳以遺傳性運動及感覺神經病變為最主要，後天性則包括急性神經根炎、慢性脫髓鞘性神經炎、慢性軸突退化型神經病變(chronic axonal neuropathy)。大多數運動型週邊神經病變都以遠端

表9：依受犯神經分類週邊神經病變

主要為運動神經病變
急性神經根炎
紫質神經病變
臂神經叢神經病變
中毒性神經病變
遺傳性易受壓迫性神經病變
慢性退髓鞘性神經炎
主要為大直徑感覺神經病變
費氏共濟失調症
共濟失調性神經病變
類癌性神經病毒
合併休格蘭氏症候群(Sjogren syndrome)
維生素B <sub>12</sub> 缺乏症
cis-platinun 神經病變
主要為小直徑感覺神經病變
糖尿病神經病變
遺傳性感覺神經病變
麻瘋病
類澱粉神經病變
法氏病(Fabry's disease)
主要為自主神經病變
糖尿病神經病變
類澱粉神經病變
廣泛性自主神經病變
遺傳性自主神經病變
原發性姿勢性低血壓

肌肉受犯開始，有幾種則以近端肌肉受犯，而且較為嚴重，如鉛中毒（造成撓神經麻痺），紫質性神經病變（porphyric neuropathy），脫髓鞘性神經病變（demyelinating neuropathy）。

(2)以感覺神經受犯為主之周邊神經病變，可再依受犯之感覺神經區分為大直徑感覺神經病變（large-fiber neuropathy），主要是本體感覺功能障礙，病患會有振動覺喪失及感覺性共濟失調（sensory ataxia），這類神經病變包括費氏共濟失調（Freidreich's ataxia），癌性神經病變（paraneoplastic 或 carcinomatous neuropathy），合併修氏症候群之共濟失調性神經病變（ataxic neuropathy associated with Sjögren syndrome）。以影響溫度及疼痛感覺為主的神經病變，稱為小直徑感覺神經病變（small-fiber neuropathy），引起此型的周邊神經病變包括糖尿病周邊神經病變（diabetic neuropathy），類澱粉神經病變（amyloid neuropathy）。

(3)以侵犯自主神經為主的神經病變（autonomic neuropathy）有糖尿病周邊神經病變、類澱粉神經病變、全面性自主神經失調（pandysautonomia）。

(4)表現特殊之周邊神經病變：周邊神經病變的典型表現是漸進性由遠端開始；有一部份周邊神經病變並不遵循此一原則，了解這些表現特殊的神經病變有助於病因的確立。再發性周邊神經病變（relapsing neuropathy）：慢性脫髓鞘性神經炎、紫質性神經病變、遺傳性易受壓迫性周邊神經病變（hereditary neuropathy with liability to pressure palsy, HNPP）及雷氏病（Refsum's disease）。神經肥大周邊神經病變（neuropathy with enlarged nerve trunks）：脫髓鞘型病變（包括遺傳性及後天性）、類澱粉神經病變、癲癇病、周邊神經瘤（包括神經纖維瘤，neurofibromatosis，及許氏細胞瘤Schwannoma）、肢端巨大症合併周邊神經病變（neuropathy associated with acromegaly）。

## 治療

過去對於周邊神經病變的診斷與治療的工具

很有限，最近一、二十年來，因為免疫學及遺傳學的進步，周邊神經病變的診治有很大的突破，少數的周邊神經病變可以因治療，而大幅減少神經缺失；大多數的周邊神經病變仍無法根治，然而給與適當的治療，症狀可以有很大改善。

1.致病因子的改善：對於已知原因的周邊神經病變，如糖尿病周邊神經病變，則需以較嚴格的血糖控制來改善；因甲狀腺機能低下的周邊神經病變則需補充甲狀腺素。

2.免疫療法：是治療免疫性周邊神經病變（immune-mediated neuropathy，包括急性神經根炎及慢性脫髓鞘性神經炎）的第一線治療，一般使用血漿置換術（plasma exchange 或 plasmapheresis）或靜派注射免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin, IVIG），二者的機轉不盡相似，但治療效果不相上下，但都以調節免疫機轉，因而改善周邊神經之功能。慢性脫髓鞘性神經炎，常需佐以類固醇，以維持治療效果。

3.神經病變性疼痛之治療：受傷神經發生的異常訊息是引起神經病變性疼痛的主因，目前有兩類藥物可以有效治療，包括三環類抗憂鬱劑（tricyclic anti-depressants）及抗癲癇藥物（anti-convulsants）。周邊神經病變患者並無憂鬱症，亦無癲癇，治療的機轉可能與抑制鈉離子通道（sodium channels）的通透性及增強中樞神經抗痛機轉（anti-nociception mechanisms）有關。

4.關節運動之輔助：大部份的遺傳性周邊神經病變迄今並無有效治療，但是藉助關節固定術（arthrodesis）或助行器，可以使病患維持相當程度的日常活動，如此亦有助於減少因肌肉無力及萎縮所造成之關節變形。

## 展望

周邊神經病變應該視為症候群，而非一種病變，確立周邊神經病變的診斷後，最重要的是找出病因，幾乎所有內、外科系的疾病都可能引起周邊神經病變，因此病因的探查應該包括：

1.血液檢查：紅血球、白血球、血小板、血球分類。

2.生化學檢查：肝、腎、內分泌功能。

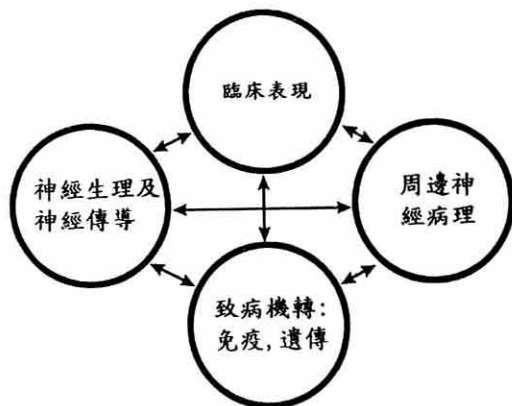


圖3：周邊神經病變的臨床表現，與神經生理、病理、免疫學及遺傳學，息息相關。

3. 免疫學檢查：血清及尿液蛋白電泳。

4. 腫瘤篩檢：胸部X光，骨掃描（bone survey及bone scan），腫瘤標記。

對於周邊神經病變的研究，因為可以有神經生理學、神經病理學、免疫學及遺傳學檢查，各種結果互相對應（圖3），對於病因、機轉及治療策略，都可以有啟發性的發現。

### 推薦讀物

1. Anonymous: Assessment of plasmapheresis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 47: 840, 1996.
2. Anonymous: Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Lancet* 349: 225, 1997.
3. Asbury AK et al: The clinical approach to neuropathy. Asbury AK et al. eds *Peripheral Nerve Disorders* 2. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd. p.1, 1995.

4. Dyck PJ et al: Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 314: 461, 1986.
5. Dyck PJ et al: Pathologic alterations of nerves. Dyck PJ et al. eds. *Peripheral Neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders, p.514, 1993.
6. Dyck PJ et al: Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann Neurol* 10: 222, 1981.
7. Griffin JW et al: Ataxic sensory neuropathy and dorsal root ganglionitis associated with Sjogren's syndrome. *Ann Neurol* 27: 304, 1990.
8. Griffin JW et al: Laboratory testing in peripheral nerve disease. *Neurol Clin* 14: 119, 1996.
9. Hughes RA: Epidemiology of peripheral neuropathy. *Curr Opin Neurol* 8: 335, 1995.
10. Kimura J: *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*. 2nd ed. Philadelphia: F. A. Davis, 1989.
11. Ligh AR et al: *Peripheral sensory systems*. Dyck PJ et al. eds. *Peripheral Neurology*. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders, p.149, 1993.
12. McKhann GM et al: Plasmapheresis and Guillain-Barré syndrome: Analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis. *Ann Neurol* 23: 347, 1988.
13. Ouvrier RA: *Peripheral neuropathy*. Berg BO ed. *Principles of Child Neurology*. New York: McGraw-Hill, p.1607, 1996.
14. Schoenberg BS et al: Epidemiologic approaches to peripheral neuropathy. Dyck PJ et al. eds. *Peripheral Neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders p.775, 1993.
15. Thomas PK: Biopsy of peripheral nerve tissue. Asbury AK et al. eds. *Peripheral Nerve Disorders* 2. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd. p.281, 1995.
16. Thomas PK: Undiagnosed neuropathies: the impact of ancillary investigations. *Ballieres Clinical Neurology* 5: 157, 1996.
17. Thomas PK et al: Clinical features and differential diagnosis. Dyck PJ et al. eds. *Peripheral Neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders. p.749, 1993.