

慢性脫髓鞘性神經炎

戴春暉
謝松蒼

引言

慢性脫髓鞘性神經炎(Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, 簡稱CIDP)是一種亞急性或慢性的周圍神經病變,常見有進行性或復發性的病程,在病理及電氣生理學的檢查上並具有發炎反應,及脫髓鞘變化等特徵。我們可以從其英文名稱“chronic”、“inflammatory”、“demyelinating”、“polyneuropathy”四個字的字義對此疾病有一個基本的概念。目前這一類疾病的致病原因及機轉尚不清楚,但經由神經切片的病理表現,及本病對免疫療法的反應等許多證據顯示,此病可能是透過不正常的免疫反應造成,至於詳細的可能致病原因則尚無定論,或可肇因於各種可引發身體免疫反應異常的其他疾病(包括骨髓腫瘤、紅斑性狼瘡、糖尿病等)。

臨床癥狀

慢性脫髓鞘性神經炎的臨床癥狀包括感覺喪失、肢體無力、反射消失、腦脊髓液蛋白含量上升,以及電生理檢查出現多處神經脫髓鞘變化。病人常最早出現的是兩側對稱的感覺及運動神經症狀,常以下肢遠端肌肉無力開始,逐漸往上肢及肢體近端進行,可能一直進行至患者完全無法行走,少數病人甚至嚴重到呼吸衰竭而必須依賴呼吸器輔助的程度。顫神經的變化也頗為常見,尤其是顏面神經最常受到影響。一般而言,肌肉萎縮的程度和無力的症狀相較之下輕微許多,絕大多數的病人肌腱反射消失;感覺症狀通常並不嚴重,但幾乎所有的感覺型態都受到影響,而且常

伴隨有感覺性步態不穩(sensory ataxia)的症狀。至於自主神經系統的變化則較少見。慢性脫髓鞘性神經炎的病人,從症狀出現開始到最嚴重的程度,通常超過四週,一般平均的時間約為三個月。而由於慢性與急性脫髓鞘性神經炎(acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, AIDP; 或稱急性神經根炎, Guillain-Barré syndrome, GBS)在臨床症狀上極為相似,故從症狀發生到最嚴重的時間,常作為判別急慢性的參考依據。

病程

慢性脫髓鞘性神經炎具有十分多樣化的臨床病程,主要有慢性進行型(chronic progressive),緩解-復發型(relapsing-remitting)及單次發作型(monophasic)等不同表現。雖然現今的治療方式已能有效控制病程,但許多慢性進行性的病人,往往在類固醇治療減量或中止時使症狀復發。在緩解-復發型的病人身上,平均由緩解至下次復發的時間約為十個月,但仍有不少病人經數年而未曾復發,可視之為單次發作型的表現。在這些單次發作型的病人,有時其症狀惡化可以在數日內發生,類似急性神經根炎的臨床表現,此種類似急性神經根炎(GBS-like)的慢性脫髓鞘性神經炎,其神經電生理表現較接近一般之慢性脫髓鞘性神經炎,因此將其歸類為慢性脫髓鞘性神經炎。

電生理學特徵

電生理檢查的表現是慢性脫髓鞘性神經炎病人最重要的特徵之一。主要的發現為多處局部脫

髓鞘性的變化(segmental demyelination)，合併有程度不一的軸突退化(axonal degeneration)，這些變化包括有運動神經傳導速度明顯地下降，伴隨有傳導阻滯(conduction block)或時間分散(temporal dispersion)的現象。F波(F-waves)顯著地變慢甚至偵測不到；正常人其遠端及近端刺激所得到的振幅應該類似，且上肢的速度應該高於50m/sec；但在慢性脫髓鞘性神經炎的病人，有時間分散現象，且速度變慢。感覺神經傳導通常測不到或是振幅異常減少。肌電圖檢查可發現慢性軸突退化的變化。

診 斷

由於目前對於慢性脫髓鞘性神經炎的基本病因仍不清楚，因此僅能就病人所表現的特徵來加以診斷。近年來最常用的診斷標準(diagnostic criteria)，是由美國神經學會下屬的AIDS Task Force在1991年所提出的，經由(1)病人的臨床症狀，(2)神經電生理檢查，(3)腦脊髓液的檢查，(4)神經切片檢查，四個層次，再配合其他各種不同的實驗室檢查來做診斷。詳細的診斷所需要件表列於(表1)。其要點如下，有助於我們對慢性脫髓鞘性神經炎有更深入的瞭解：

(1)臨床症狀：

(a)必須為進行性或反覆發作性的全身運動、感覺神經障礙，期間至少在二個月以上。

(b)全身性肌腱反射下降或消失。

(c)主要為較大直徑的感覺神經受損，因此本體感覺(proprioceptive sensations)消失的表現要多於痛或麻的症狀。

(d)未曾使用藥物或有中毒之可能性。

(e)感覺喪失並無帶狀的表現(segmental sensory loss)或在某一脊髓節段以下(sensory level)。

(f)沒有大小便失禁等括約肌控制受損的症狀。

(2)神經電生理檢查：必須以脫髓鞘的變化為主要的神經生理表現，包括

(a)傳導速度下降，一般認為神經傳導速度在正常下限值的百分之八十以下時，可以認定為脫髓鞘所致之傳導速度變慢。

(b)部份傳導阻滯(partial conduction block)。

(c)異常的時間分散。

(d)遠端潛時延長。

(f)F波消失或延長。

(3)腦脊髓液的檢查：細胞數量很少(每立方毫

表1：慢性脫髓鞘性神經炎的診斷準則

1. 臨床表現

A. 必備條件

- (1)超過二個月之進行性或復發性肌肉無力
- (2)肌腱反射下降或消失

B. 支持條件

- (1)大直徑神經功能喪失

C. 排除條件

- (1)引起類似慢性脫髓鞘性神經炎之遺傳性，自體免疫性及中毒性疾病
- (2)感覺神經症狀在某一脊髓節段以下才有
- (3)括約肌症狀

2. 神經生理學檢查

A. 必備條件

- (1)神經傳導速度明顯下降(在正常值約70-80%以下)
- (2)部份傳導阻斷或異常的時間分散
- (3)遠端潛時延長(超過正常值125-150%以上)
- (4)F波消失或潛時延長

B. 支持條件

- (1)感覺神經傳導速度減慢(小於正常值之80%)
- (2)H反射消失

3. 病理變化

A. 必備條件

- (1)脫髓鞘變化

B. 支持條件

- (1)神經束內層水腫
- (2)單核細胞浸潤
- (3)洋葱球
- (4)各神經束之脫髓鞘現象有明顯差異性

C. 排除條件

- (1)血管炎或異常堆積物

4. 腦脊髓液檢查

A. 必備條件

- (1)細胞數小於10/mm³

B. 支持條件

- (1)蛋白質濃度上升

診斷確定性

確定型(definite)：具備臨床表現A及C，神經生理學檢查A，病理變化A及C，腦脊髓液檢查A

很可能(probable)：具備臨床表現A及C，神經生理學檢查A，腦脊髓液檢查A

可能(possible)：具備臨床表現A及C，神經生理學檢查A

米小於10顆)，並合併有蛋白質含量上升的現象，即所謂細胞-蛋白分離現象(cyto-albuminal dissociation)。

(4)病理的特徵：神經切片檢查證實有脫髓鞘及髓鞘再生現象(remyelination)。由以上這些發現我們可以診斷病人具有慢性脫髓鞘性神經炎，必須注意的是，上述標準是為了臨床試驗，探討慢性脫髓鞘性神經炎的有效治療(以下會討論)而設定的，這是較嚴格的標準，特异性(specificity)高，相對地，敏感性(sensitivity)低；因此於臨床應用上，應該對每一病人個別考慮，特別是神經傳導檢查並非典型脫髓鞘變化的慢性神經病變(chronic neuropathy)，應該佐以神經切片檢查及腦脊髓液檢查，以提高診斷率。

分類

慢性脫髓鞘性神經炎可再依實驗室檢查結果，分為兩類：

1. 原因不明的慢性脫髓鞘性神經炎(idiopathic CIDP, CIDP-I, 此即一般所指之慢性脫髓鞘性神經炎)。
2. 合併有其他疾病的慢性脫髓鞘性神經炎，請參照(表2)，其中特別值得注意的是合併有腫瘤伴生之單株或雙株免疫球蛋白異常(monoclonal or bclonal gammopathy)及不明意義之單株免疫球蛋白異常(monoclonal gammopathies of undetermined significance, MGUS)兩種情況，後者簡稱CIDP-MGUS。這些異常的免疫球蛋

白，有助於我們對慢性脫髓鞘性神經炎致病機轉的了解。

單株免疫球蛋白異常

慢性脫髓鞘性神經炎病人依有無異常的免疫球蛋白，其臨床病程及治療預後有所不同，由(表3)可以見到這兩種慢性脫髓鞘性神經炎病人的比較。其中CIDP-MGUS的病人又可依其單株免疫球蛋白的不同再加細分，因IgG及IgA表現類似，合併為一類，而稱為具有IgG或IgA的慢性脫髓鞘性神經炎(CIDP-IgG/IgA)，另一類則為具有IgM的慢性脫髓鞘性神經炎(CIDP-IgM)兩類。依照統計結果來看，CIDP-MGUS的病人病程常為持續進行性的表現，具有較緩慢的病程，更常出現感覺神經異常的狀況，且其病況發展及預後常較CIDP-I的病人差，在CIDP-MGUS的病人中，CIDP-IgG/IgA的病人一般而言，其病況發展及預後較

表2：慢性脫髓鞘性神經炎的分類

1. 不含單株免疫球蛋白之慢性脫髓鞘性神經炎
2. 含單株免疫球蛋白之慢性脫髓鞘性神經炎
 - (1)合併漿細胞瘤
 - (2)合併骨髓瘤
 - (3)合併惡性淋巴組織增殖性疾病
3. 含不明意義單株免疫球蛋白之慢性脫髓鞘性神經炎
 - (1)含IgA之慢性脫髓鞘性神經炎
 - (2)含IgG之慢性脫髓鞘性神經炎
 - (3)含IgM之慢性脫髓鞘性神經炎

表3：CIDP-I及CIDP-MGUS病人特徵的比較

特徵	CIDP-I	CIDP-MGUS
平均年齡	45歲	大於55歲
病程	較嚴重	較緩慢
嚴重程度	是	常見
慢性進行型	是	較少見
復發-緩解型	運動為主	感覺為主
運動/感覺缺損	上下肢相差不大	下肢較上肢厲害
上肢/下肢	是	常見
肌腱反射消失	是	常見
腦脊髓液蛋白含量上升	無	無
腦脊髓液中細胞總量上升	無	無
Anti-MAG抗體	無	IgM；大於50%病人有
對免疫療法的效果	好	IgG/IgA的效果優於IgM的病人

CIDP-IgM 的病人為佳。臨床上偶爾可以見到有部份病人一開始的表現為 CIDP-I，一段時間以後轉變為 CIDP-MGUS；也有另外一部份的病人則是以 CIDP-I 或 CIDP-MGUS 為初期癱瘓，但數月至數年後演變為漿細胞瘤 (plasmacytoma)，多發性骨髓瘤 (multiple myeloma) 或惡性淋巴組織增殖性疾病 (malignant lymphoproliferative disease)。對於任一慢性脫髓鞘性神經炎的病人，不論是 CIDP-I 或 CIDP-MGUS，長期追蹤其臨床及免疫球蛋白的變化是必須的。

治 療

依據現有的研究結果，慢性脫髓鞘性神經炎是一種免疫神經病變 (immune-mediated neuropathy)，因此治療的原則在於導正周邊神經系統的異常免疫調節現象 (immune dysregulation)。經過雙盲隨機臨床試驗，目前對於慢性脫髓鞘性神經炎的治療原則為：

1. 以血漿置換術 (plasma exchange) 或是靜脈注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 為第一線治療：血漿置換術與免疫球蛋白二者的療效相當，但機轉不同，其選擇通常尚需考慮病人及經濟因素。血漿置換術以 250ml/kg 分成 5 次，隔天置換。置換液可以是新鮮冷凍血漿 (fresh frozen plasma) 或白蛋白 (albumin)，這兩種置換液的效果並無軒輊。血漿置換術的目的是除去致病的抗體或免疫球蛋白，因為在置換過程中，涉及大量的體液抽出及輸注，血壓及血量在短時間的大量變動，因而影響心臟血管系統是主要的併發症，有心臟血管疾病的患者必須小心。免疫球蛋白使用 0.4g/Kg/day 緩慢輸注，連續五天，因為從靜脈即可輸注，對於心臟血管系統不穩定的老年人或是嬰幼兒，是極合適的療法。免疫球蛋白的使用極方便，但有 IgA 缺陷的患者，則必須避免，已報告的併發症不多。如無菌性腦膜炎 (aseptic meningitis)，一般在使用血漿置換術或免疫球蛋白三或四次後，一部份的神經學症狀 (如麻、痛的感覺或肢體無力) 可以有改善的現象。

2. 類固醇的使用：慢性脫髓鞘性神經炎通常伴隨異常的免疫的調節現象，因此要保持前述血漿置換術或球蛋白的治療效果，常需輔以類固醇，通常使用 Prednisolone (1-1.5 mg/Kg/day)，使用時間需 6-8 週，使神經學症狀可以達到最高的程度。此後即開始逐週遞減，一般每兩週減少 10 mg/day。大部份的患者常需要維持低劑量 (maintenance dose)，如隔天 20mg 或 30mg；此劑量因病人而異，一般慢性患者常會依神經學症狀可以找到理想的維持劑量。

3. 免疫抑制劑 (immunosuppressant)：對於不適用使用類固醇的患者，如患有糖尿病可以改用 azathioprine 或 cyclophosphamide。對於複雜的慢性脫髓鞘性神經炎，若不適合使用類固醇或免疫抑制劑，則可以使用規則性的 (periodic) 血漿置換術或免疫球蛋白。

對於不併有單株免疫球蛋白的慢性脫髓鞘性神經炎，上述的治療原則，有百分之八十的治療效果。對於併有單株免疫球蛋白的慢性脫髓鞘性神經炎，IgG 及 IgA 的治療效果較好，與不併有單株免疫球蛋白的慢性脫髓鞘性神經炎的療效相近。併有 IgM 的慢性脫髓鞘性神經炎的效果則不理想，顯示其機轉，可能不盡相同。

慢性脫髓鞘性神經炎與腫瘤

一部份的慢性脫髓鞘性神經炎有單株免疫球蛋白，進一步追查單株免疫球蛋白的來源，可以找到漿細胞瘤的存在，漿細胞瘤可視為多發性骨髓瘤 (multiple myeloma) 的變異型；多發性骨髓瘤亦是製造單株免疫球蛋白骨髓細胞的腫瘤。單一漿細胞瘤 (solitary plasmacytoma) 的臨床表現與多發性骨髓瘤有顯著的不同 (表 4)，通常只犯長骨，包括骨盆 (pelvis)，股骨 (femur)，胸骨 (sternum) 及脊椎骨 (spine) 的骨質部份。骨髓在病變早期通常不受犯，因此不易有骨頭疼痛 (bone pain) 的症狀。神經學症狀，特別是以脫髓鞘變化為主的多發性神經病變來表現。伴有單一漿細胞瘤的慢性脫髓鞘性神經炎的另一特點是，有系統性的症狀，包括器官腫大 (organomegaly)，如肝、脾、心臟)，內分泌異常 (如甲狀腺

表4：漿細胞瘤與多發性骨髓瘤之比較

	單一漿細胞瘤	多發性骨髓瘤
比例(佔單株免疫球蛋白腫瘤) 受犯骨特徵	<5% 長骨, 骨質部份 單一骨, 硬化	~95% 扁平骨, 骨髓 多發性, 溶離
神經學表現	早期, 甚或初使表現; 多發性神經 病變(脫髓鞘型)	骨髓瘤進行中; 單一神經病變 (腕隧道症候群)
腎臟 全身性表現	少受犯 器官變大, 膚色變深, 內分泌病變	常受犯 其他器官轉移

機能亢進), 男性女乳症(gynecomastia), 膚色異常(skin hyperpigmentation)及下肢水腫(leg edema), 這些表現構成一症候群, 稱 POEMS 症候群(Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin hyperpigmentation), 一旦可以找到漿細胞瘤的存在, 外科手術切除或放射線治療, 神經學及系統性的症狀可以得到滿意的改善。因此, 對於慢性脫髓鞘性神經炎, 應該抽血檢查有無單株免疫球蛋白, 以骨篩檢(bone survey)檢查有無漿細胞瘤之存在。

合併有漿細胞瘤之慢性脫髓鞘性神經炎治療, 可分兩個層次:

1. 漿細胞瘤的治療: 遵循多發性骨髓瘤的分類(staging workup), 以外科手術切除腫瘤, 輔以放射線治療或化學治療。

2. 慢性脫髓鞘性神經炎的治療: 遵循前述慢性脫髓鞘性神經炎之治療原則, 以定期的血漿置換術或免疫球蛋白改善神經學症狀。

因為單株免疫球蛋白的存在, 提供了 POEMS 及慢性脫髓鞘性神經炎是一種免疫性神經病變的基礎, 可能的機轉是單株免疫球蛋白可能黏附到周邊神經、內分泌腺, 因而造成多樣化的症狀。現有的研究, 以單株免疫球蛋白直接作被動轉輸(passive transfer), 可以在實驗動物產生與患者相似的病理變化。

慢性脫髓鞘性神經炎之致病機轉

雖則造成慢性脫髓鞘性神經炎的原因至今仍不清楚, 但是依據神經切片的病理結果, 及以免疫療法治療慢性脫髓鞘性神經炎來看, 免疫機轉

佔重要的角色。尋求慢性脫髓鞘性神經炎的特異抗體即成為研究的重點, 可能的致病抗原(immunogen)有兩類, 一類為與神經軸突膜(axonal membrane)成份有關的神經節醣苷(ganglioside), 另一類則是與髓鞘蛋白(myelin protein)有關的成份。神經節醣苷是一群結構類似的寡醣類, 依其構造而命名。目前已知與神經系統疾病有關的是 GM1, GD1a, GQ1b 等, 比如 GM1 與運動神經病變或運動神經元疾病有關, GD1a 則與共濟失調性神經病變(ataxic neuropathy)有關, GQ1b 則與一種急性神經根炎的變異型—米費氏症候群(Miller Fisher Syndrome)有關。

以 GD1a 免疫大白兔, 這些白兔在一段時間後, 產生類似共濟不能性神經病變的症狀, 進一步的研究發現, 因免疫所產生的抗 GD1a 抗體(anti-GD1a antibody)會黏附到背根感覺神經節的大型神經元, 而周邊神經的大直徑軸突(large-diameter axons)有明顯的減少。這些研究結果, 提供了 GD1a 作為共濟不能性神經病變的實驗模式(experimental ataxic neuropathy)。

GM1 是目前研究最多的神經節醣苷, 早期的研究發現高效價(high-titer)的抗 GM1 抗體(anti-GM1 antibody)存在於多發性局部運動神經病變(multifocal motor neuropathy), 一部份慢性脫髓鞘性神經炎亦有甚高效價的 GM1 抗體。多發性局部運動神經病變, 是一種因抗體黏附神經軸突造成局部神經傳導的脫髓鞘神經病變, 意味著抗神經節醣苷抗體可能是造成神經傳導的機轉之一。後續的研究, 發現中等效價的抗

GM1 抗體也存在於慢性脫髓鞘性神經炎及運動神經元疾病 (motor neuron disease) ; 亦即 GM1 抗體的敏感度 (sensitivity) 與特異性 (specificity) 不高, 對周邊神經病變的診斷價值有限。這些研究結果意味著在某些患者, GM1 抗體的出現可能是神經軸突受傷的結果, 而非原因。因為神經節醣苷的種類甚多, 上述的結果並未否定其他神經節醣苷造成神經病變的可能性。有關醣生物學 (glycobiology) 及其與神經系統病變關係的研究方興未艾, 對於了解慢性脫髓鞘性神經炎的機轉會有莫大的貢獻。

推薦讀物

1. Gorson KC et al: Chronic inflammatory demyelination polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. *Neurology* 48: 321, 1997.
2. Hahn AF et al: Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelination polyneuropathy: a double blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 119: 1055, 1996.
3. Hahn AF et al: Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelination polyneuropathy: a double blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* 119: 1067, 1996.
4. Simmons Z et al: Long-term follow-up of patients with chronic inflammatory demyelination polyneuropathy, with or without monoclonal gammopathy. *Brain* 118: 359, 1995.
5. Menche FGA et al: Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelination polyneuropathy: immune mechanisms and update on current therapies. *Ann Neurol* 37(S1): S14, 1995.
6. Dyck PJ et al: A plasma change versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelination polyneuropathy. *Ann Neurol* 36: 838, 1994.
7. Simmons Z et al: Presentations and initial clinical course in patients with chronic inflammatory demyelination polyradiculoneuropathy: comparison of patients without and with monoclonal gammopathy. *Neurology* 43: 2202, 1993.
8. Report from Ad Hoc Subcommittee of American Academy: diagnosis of chronic inflammatory demyelination polyneuropathy. *Neurology* 41: 617, 1991.
9. Dyck PJ et al: Plasma change in chronic inflammatory demyelination polyradiculoneuropathy. *New Engl J Med* 314: 416, 1984.