

自主神經病變

謝松蒼

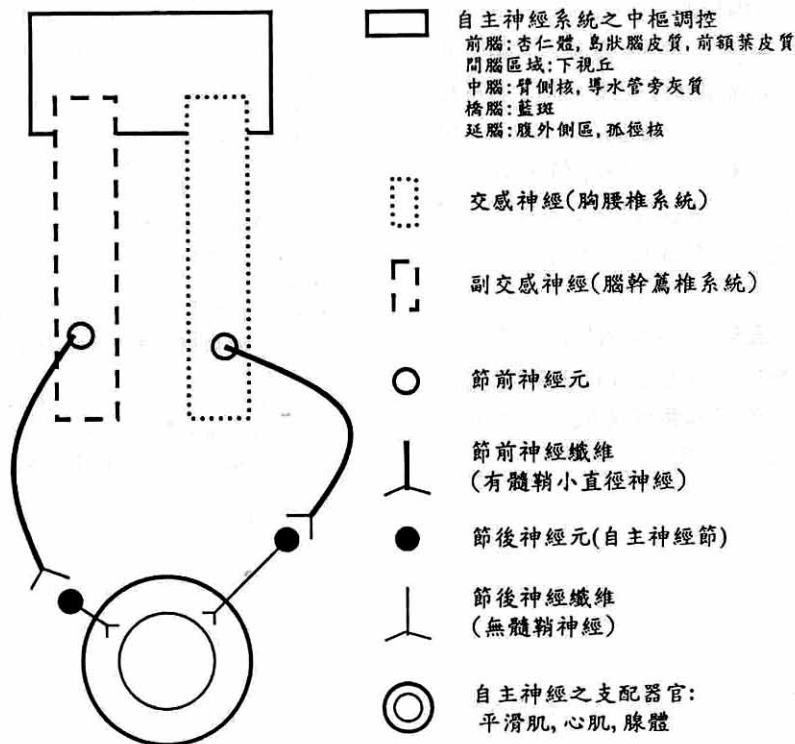
前言

周邊神經病變的病人有自主神經病變的症狀並不少見，但這些症狀有時候並不明顯，或者評估上不是非常客觀，因此很容易被忽略；過去十年來，對於這些症狀進一步的澄清及量化有相當大的進步，而這些進步也使自主神經病變的病因診斷以及治療上有明顯的進步。

自主神經系統的解剖學

自主神經系統或稱自律神經系統(autonomic nervous system)的結構可以分成兩部份(圖

1)：一類是中樞神經系統的調控(central autonomic regulation)，另一類是直接執行自主神經功能的周邊自主神經節(autonomic ganglion)。中樞神經系統的調控存在於大腦以及腦幹的各個腦區或是神經核，這些區域送出調控的神經纖維到達直接執行自主神經功能的自主神經節；位在腦幹或是脊髓的自主神經細胞群，稱為節前神經元(pre-ganglionic neuron)，這些節前神經元送出神經到達脊椎旁或是周邊器官附近的自主神經節；由位於自主神經節內的神經元發出的神經稱為節後神經纖維(post-ganglionic nerve fibers)，這些神經纖維最後終止於各個受支配的器官(effector)，形成突觸，經由釋



放出各種不同的神經傳導物質，而影響到各個器官（平滑肌、心肌及腺體）的功能。

自主神經分成交感神經及副交感神經，這兩套系統在結構上最主要的不同是在於(1)節前神經元的位置及(2)節後神經纖維的長度(表1)。副交感神經的節前神經元主要是在於腦幹以及脊髓的薦椎部份，因此又稱為腦幹薦椎系統(cranial-sacral system)，副交感神經的節前神經纖維較長，其節後神經元就位在各個器官的附近或器官壁上，因此有較長的節前神經纖維，以及較短的節後神經纖維。交感神經則相反，交感神經的節前神經元在於胸椎及腰椎的脊髓，又稱為胸腰椎系統(thoraco-lumbar system)，交感神經的節前神經元位於胸腰椎脊髓的中側柱(inter-medialateral column)，所送出的神經纖維終止於自主神經節，比如說頸上神經節(superior cervical ganglion)，其他有特殊命名的神經節，如頸下神經節也是屬於節後神經節；這些節後神經節的神經會終止於各個周邊器官，支配其功能；因此，交感神經的節前神經纖維通常較短，但是節後神經纖維就會較長。

不論交感神經、副交感神經其結構為何，他們同樣受中樞神經系統的調控，這種情況與運動神經系統相當類似：下運動神經元(lower motor neuron)雖然是直接執行運動功能的神經細胞，但是它同時受到皮質脊髓徑(corticospinal tract)、小腦、基底核的調控；同樣的，自主神經系統的直接執行單位就是節後神經元，相當

於運動系統的下運動神經元；來自於大腦以及腦幹的一些腦區會受到情緒等等的影響會調控這些功能，因為這些調控都不是屬於意識層次的控制，因此稱為自主神經系統。

自主神經系統的中樞調控甚為廣泛，可以是會聚型(convergency)及分散型(divergency)，會聚型是指各種不同的神經路徑終止於同一神經元；分散型是指各神經元的神經軸突經由分枝而影響到不同神經路徑的神經元；中樞神經系統的調控未必是一對一，一般的原則是這些中樞調節區域與自主神經節的神經元之間有雙向連接(reciprocal connection)，而各區域間亦有雙向連接。這些中樞調節區域在各部份腦區皆有，包括前腦(telencephalon)的杏仁體(amygdala)、島狀腦皮質(insular cortex)及前額葉皮質(prefrontal cortex)；間腦區域(diencephalon)的下視丘(hypothalamus)；中腦的臂側核(parabrachial nucleus)、導水管旁灰質(periaqueductal gray matter)，橋腦的藍斑(locus caeruleus)；延腦的腹外側區(ventrolateral medulla)及孤徑核(nucleus tractus solitarii)，這些通常是與情緒、內分泌等非意識或隨意運動有關的腦區。

在這些中樞控制核區中，位於腦幹且研究最多的一個神經核區，稱為孤徑核(nucleus tractus solitarii，簡稱NTS)；這是一位於延髓背部的神經核；孤徑(tractus solitarii)是由第七對、第九對及第十對顱神經構成的共同經路徑；孤徑核即位於這一神經路徑之周圍，在第四腦室之底點(obex)的上方(rostral portion)，位於腦室壁之兩側；而在最延髓後區(area postrema)的位置，則兩邊合併成為連合次核(commisural subnucleus)；依據與孤徑的相關位置，孤徑核可以再細分為二群：內側群(medial group)及外側群(lateral group)；內側群的次核包括內側次核(median subnucleus)、中間次核(intermediate subnucleus)、小細胞次核(parvocellular subnuclei)；外側群的次核包括間質次核(interstitial subnucleus)、腹面次核(ventral subnucleus)、腹外側次核(ventrolateral subnucleus)及背外側次核(dorsolateral subnucleus)。

表1：交感與副交感神經之比較

	交感神經	副交感神經
節前神經元		
位置	胸、腰脊髓	腦幹、薦椎段脊髓
神經長度	短	長
自主神經節		
神經傳導物質	乙醯膽鹼	乙醯膽鹼
位置	靠近脊椎	靠近內臟(多數位於臟壁上)
節後神經		
神經傳導物	正腎上腺素 乙醯膽鹼(汗腺)	乙醯膽鹼
神經長度	長	短

近十幾年的研究指出，來自身體各處的傳入神經(afferents)各有其終止位置：心臟血管系統的傳入神經終止於背側孤徑核(dorsal NTS)；腸胃道之傳入神經終止於小細胞次核；氣管及支氣管傳入神經終止於間質次核；肺部傳入神經終止於腹面次核及腹外側次核；內臟器官傳入神經終止於連合次核及內側群的次核。

自主神經病變的臨床評估

自主神經病變的臨床評估可以分成兩個層次，首先要確立那些部份的自主神經受到影響；其次，除了自主神經以外，還有那些神經系統受到影響；這些資訊除了對於病因的診斷重要以外，對於病人症狀的治療、病程的追蹤亦極為重要。症狀的評估可以依下列各器官系統的自主神經；皮膚排汗系統、心臟血管系統、消化道系統、生殖泌尿系統、瞳孔及淚腺，各系統有其常見的表現，如排汗的減少或增加、心律不整、姿勢性頭暈、腹瀉、便秘、排尿或性功能障礙以及視覺上之對焦困難（參見當代醫學309期的自主神經功能量表）。

了解自主神經病變的影響範圍，可以縮小鑑別診斷的範圍，亦即區分自主神經病變是單一自主神經病變(isolated autonomic neuropathy)，或是廣泛型自主神經病變(pandysautonomia)。對自主神經病變的臨床評估，除了前述的症狀以外，更重要的是要注意到有一些周邊神經病變或者神經退化性疾病，除了會影響到自主神經系統以外，也會影響運動、感覺或平衡系統，因此對於其他系統的評估同樣重要，這些系統的評估可以提供有關於病因診斷的重要資訊。

對於懷疑有自主神經病變的病人，臨床上的觀察非常重要，這些觀察可以分成幾個層面，除了前述的幾個系統外，另外必須觀察病人有無系統性的障礙，這當中最會影響到自主神經系統的腦區是自下視丘，下視丘障礙的表現包括溫度調節(thermoregulation)的異常，所以病人可能有體溫過低(hypothermia)。

在皮膚系統方面，血管的控制會影響皮膚顏色的改變；皮膚的溫度會因為排汗功能的異常，而

有升高或降低的現象；在皮膚的各個附帶組織，比如毛髮，可能會加或減少(alopecia)；指甲會有變色或變粗的現象；皮膚上可能有脂肪萎縮(lipodystrophy)的現象；較明顯的一個變化是皮膚的萎縮(atrophic skin changes)。所謂皮膚的萎縮是指因為周邊神經的病變造成皮膚變得比較薄而且比較發亮(thin and shining)。

在心臟血管系統方面，一個簡單測試是病人姿態改變的時候，是否有血壓降低的現象，通常這可在病人躺著以及站立2分鐘的時候立即量測。如果收縮壓有超過20-30 mmHg的降低（依不同研究者有不同標準），或是舒張壓降低10 mmHg，或是平均動脈壓(mean arterial pressure)降低超過20 mmHg，就是有意義的姿勢性低血壓(postural hypotension)。維持坐或立姿勢超過5分鐘以上，就不容易出現血壓有意義的降低；如果上述檢查是陰性，可以使用激發測試(provocative tests)，這包括反覆蹲下一起立(squatting-standing)5-10次，或是口含硝酸甘油(nitroglycerin)。

在關節方面，有所謂的夏柯氏關節(Charcot joint)，這種關節通常是在長期的周邊神經病變，特別是自主神經病變以後發生；關節可能會有聲響，同時關節的運動方面會出現障礙，或是非常容易動。在瞳孔方面，可能會有異常縮小(miosis)或放大(midriasis)的現象，出現這些現象時，首先要確認是否使用過藥物；若無藥物使用的病史，而是長期存在，則可確認；在較輕微病變時，要觀察這種現象可能需要有更長時間的亮光或是黑暗。淚液減少(alacrima)或是有反覆不明原因的角膜受傷(corneal erosion)時，必須懷疑淚腺分泌或調控有障礙，此時若已排除修氏症候群(Sjögren syndrome)，則必須懷疑支配淚腺分泌的自主神經病變。

自主神經病變的生理功能檢查

自主神經病變的實驗室檢查，第一目的是決定病變所在，第二個目的在於定量(quantitation)；因為所有自主神經病變的症狀通常是一些主觀的描述，如果把這些主觀的描述量化成客

觀的證據，以做為治療或病程當中病變是否進步或退步一個重要依據。

自主神經病變的實驗室檢查有以下三個層次(表2)：(1)受影響的系統，(2)受影響的層級，(3)受影響的器官。依據幾項因素的評估，對於自主神經病變的表現可以有一完整的概念，而依此資訊可以進一步將自主神經病變歸諸於已知常見的分類(表3)；如此的區分，有助於找到造成自主神經病變的病因。

1. 受影響的系統：自主神經分成交感與副交感神經系統，一般而言，這兩系統在各個器官功能的調控上是互相拮抗的；比如對一般的血管，交感神經造成平滑肌收縮，而副交感神經造成平滑肌放鬆。下表自主神經對各器官系統的影響，也

表2：自主神經病變的評估

受犯系統
交感神經
副交感神經
受犯器官系統
瞳孔
心臟血管系統
消化道
泌尿生殖器官
皮膚
受犯層次
中樞
中樞神經系統(大腦、腦幹)
節前神經元(腦幹、脊髓)
周邊
節後神經元

表3：以自主神經症狀為主要表現之神經病變

遺傳性自主神經病變
遺傳性感覺及自主神經病變
家族性廣泛性自主神經病變
費氏病(Fabry's disease)
紫質病
多發性內分泌腫瘤第二型
類澱粉症
後天型自主神經病變
糖尿病神經病變
急性神經根炎
類腫瘤症候群
單一型自主神經病變
原發性自主神經衰竭
姿態性心律過速症候群
原發性無汗症

有助於預測各種藥物在各器官系統造成的副作用。

2. 受犯層次：自主神經系統在中樞神經，有大腦及腦幹各腦區或神經核的調控，在腦幹或脊髓有節前神經元，在周邊神經系統或周邊器官則有節後神經元以及自主神經的末梢；藉由實驗室的檢查，有些(但非全部)自主神經病變，可以區分受犯層次，這些對於進一步的病因診斷很有貢獻。

3. 受犯的器官：自主神經對各器官系統的影響如前所述，可以分成五部份；瞳孔/淚腺、心臟血管、消化道、泌尿生殖及皮膚，各部份都有特殊的實驗室檢查，了解各器官的受犯程度，對於區分是局部性或廣泛性自主神經病變及進一步的病因，是重要的依據。

目前在實驗室可以進行的自主神經功能的測試，大概可以分成以下幾項(表4)，有些屬於常規的檢查，有些以研究為主的檢查則只有在特定實驗室才施行：(1)有關排汗功能的檢查，(2)心臟血管系統的檢查，(3)血漿正腎上腺素(norepinephrine)濃度(表4)。

在排汗功能的檢查方面，以交感皮膚反應(sympathetic skin response, SSR)是最簡單的檢查，其次是定量排汗軸突反射檢查(quantitative sudomotor axon-reflex test, 簡稱QSART)，以及相關的排汗功能檢查。在心臟血管系統方面，包括(1)定量姿勢改變時心跳及血壓變化，(2)心跳速率變異數(R-R interval variations)在深呼吸(deep breathing)時的變化，(3)閉氣反應(Valsalva maneuver)。自主神經功能通常受到神經傳導物質的影響，所以量測血漿中正腎上腺素也是一個輔助檢查。

表4：自主神經功能檢查

排汗功能
交感皮膚反應
定量排汗軸突反射測試
相關排汗定量測試
心臟血管功能
姿勢性改變之反應
心跳速率變異性及對深呼吸之反應
閉氣反應
定量血漿正腎上腺素

交感神經皮膚反應，是對於神經給予一個刺激，會引起真皮層之血管及汗腺功能的改變，這些表現稱為真皮層誘發電位 (evoked electrodermal activity, EDA)，這些電位差稱為交感皮膚反應，使用一般的肌電圖儀器即可紀錄。通常給予正中神經刺激，就可以在手掌及腳掌測得電位 (圖2)；但是此電位的潛時、振幅有相當大的變異性，雖然曾有研究利用這些變數來區分輕微病變或是嚴重病變，一般的看法是因為它變異性太大，所以都只以“有”或“沒有”來作判斷。如果不存在的時候，意味著整個自主神經的路徑有明顯的障礙；反之，交感皮膚反應存在時，也可能是自主神經已有障礙，但因本法檢測的敏感度不夠，無法偵測出來，所以這應視為一種簡單可行的篩檢工具。

對於排汗進一步的量化有幾種方法，最有名的是定量排汗軸突反射檢查 (QSART)，其施行原理如 (圖3) 所示，是以乙醯膽鹼 (acetylcholine) 打入皮膚 (iontophoresis)，經交感

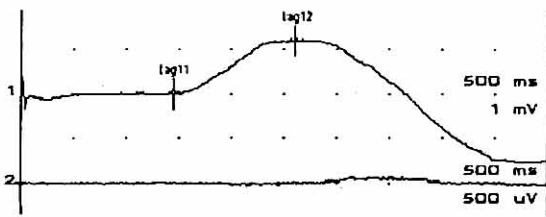
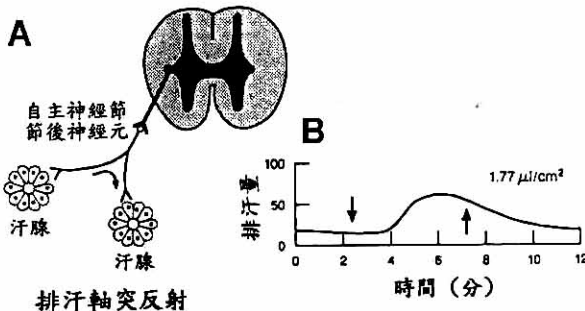


圖2：交感皮膚反應：〔紀錄頻道1〕源自手掌之交感皮膚反應，〔紀錄頻道2〕源自腳掌之交感皮膚反應。正常人於電刺激正中神經後，在手掌及腳掌皆可紀錄到交感皮膚反應。本紀錄測自一自主神經病變患者，其腳掌之交感皮膚反應已消失，但手掌之交感皮膚反應則仍存在。



神經逆向 (anti-dromic) 傳導至神經分枝點 (branching)，再經正向 (orthodromic) 傳送神經衝動至汗腺，引起汗腺之分泌，因此這一檢查可以測試局部交感神經反射之完整性。與此相關之汗腺功能檢查，常見的還有另外兩種：汗印法 (sweat imprint method) 及熱溫法 (thermoregulatory sweat test)。前者是以 pilocarpine 直接刺激汗腺之乙醯膽鹼受體，後者則是在皮膚上塗以指示劑 (如碘-澱粉)，而後對皮膚加熱；若流汗，則汗水會使指示劑變色。這幾種方法所用的原理類似 (刺激汗腺)，但是神經路徑不盡相同 (表5)。定量排汗軸突反射檢查與汗印法可以達到定量的目的；同時，定量排汗軸突反射檢查可以測量排汗功能的動態變化 (dynamic recording)，而汗印法可以測得排汗的分佈圖 (sweat histogram)，這兩種檢查都需要複雜的實驗室設備，目前僅止於研究用途；而熱溫法可用於床邊測試，但精確的定量則有困難。

心跳速率的改變可以代表整個交感神經系統對於心臟血管系統的調節。正常人的心跳速率被認為是一個數值，實際上心跳速率是在一定的範圍內波動，所以會有變異性，這一量化的數值稱為心跳速率變異數 (圖5)。心跳速率變異數會受到很多因素的影響，包括年齡、性別以及交感神經的興奮性、病人的姿勢、是否使用藥物，同時它也會受到深呼吸的影響 (圖6)；而深呼吸的速率、及深度也會影響。因此，要決定心跳速率變異數是否異常，首先每個實驗室必須先建立自己的正常值，再依據這個正常值來判斷。

若有自主神經病變，則會使心跳速率變異性變小，也就是心跳速率只在很小的範圍內波動。在 (圖6) 所舉的例子，病人於深呼吸狀態下，心跳速率變異數非常的低，約百分之四；這病人在

圖3：定量排汗軸突反射測驗 (改編自推薦讀物 9)。(圖A) 為排汗軸突反射之圖示：由皮膚給予乙醯膽鹼，經由軸突之逆向傳遞至分枝點，再經正向傳遞至汗腺，激發排汗反射；(圖B) 為排汗功能之定量，可以測知排汗軸突反射之潛時 (latency) 及排汗量。

表5：各種排汗功能測試的比較

	定量排汗軸突反射	汗印法	熱溫法
測試原理	自主神經軸突反射	直接刺激汗腺	溫度感覺與自主神經反射路徑
刺激源	乙酰膽鹼	pilocarpine	提高全身溫度
傳入神經	自主神經	無	溫度感覺及自主神經
傳出神經	自主神經	無	下視丘及其傳出之自主神經路徑
動態之記錄	是	否	是
排汗之分佈圖	否	是	否
優點	敏感度高 可量化 再現性高	敏感度高 可量化 再現性高	簡易可行
缺點	測試步驟繁複 測試時間長 需特殊設備	測試步驟繁複 測試時間長 需特殊設備	變異性大 影響結果之因子多

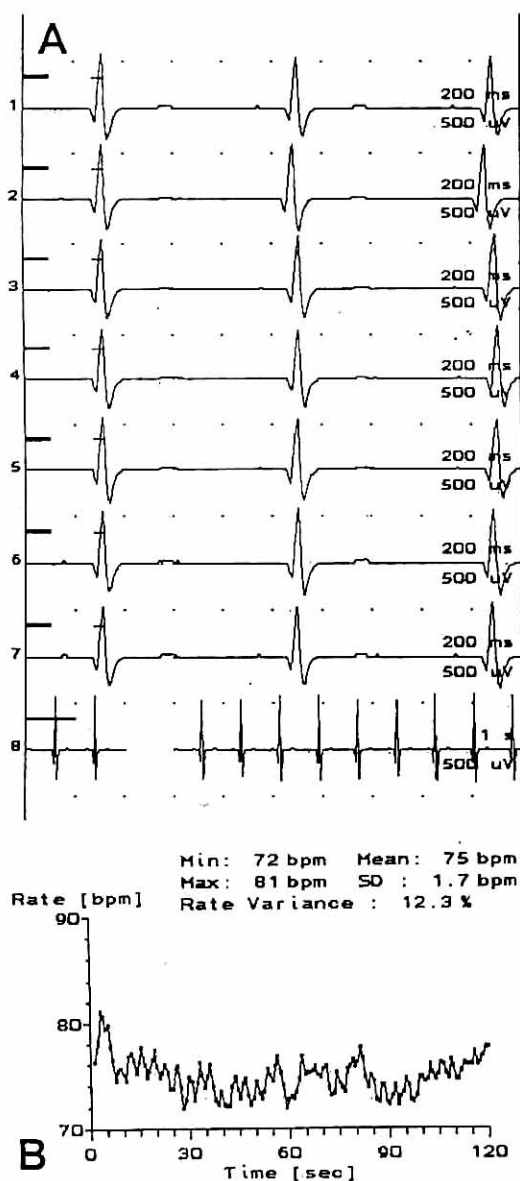
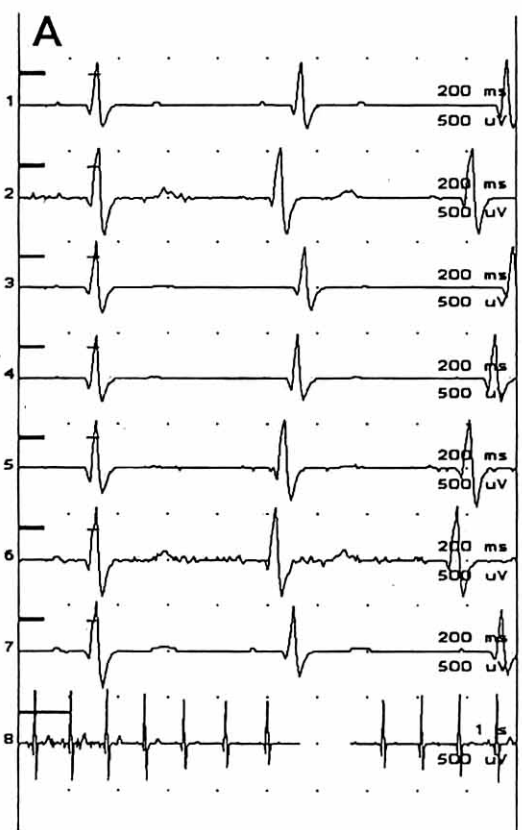


圖4：心跳速率變異數(正常人於完全放鬆時)。(圖A)於〔紀錄頻道1-7〕鎖定(lock)某一次心跳波(第一個心電圖的QRS波),則可以發現第二個心電圖波與第一個心電圖波的間隔(R-R interval),在各次心跳之間並非固定不變,而是在一定範圍內浮動(fluctuating);〔紀錄頻道8〕則是這些心跳波的連續顯示(即一般之心電圖)。(圖B)是就每一次心跳間隔,換算為瞬間之每分鐘心跳數(bpm)作圖(縱軸),橫軸為整個測量時間(共120秒);由(圖B)的統計可以看出,在這一段時間內,最快的每分鐘心跳數(Max)為81次(81bpm),最慢的每分鐘心跳數(Min)為72次(72bpm),平均每分鐘心跳數(Mean)為75次(75bpm),每分鐘的心跳速率標準差(SD)為1.7次(1.7bpm),所以這一段時間內的心跳速率變異數為12.3%。



Min: 70 bpm Mean: 77 bpm
 Max: 85 bpm SD : 4.1 bpm
 Rate Variance : 19.6 %

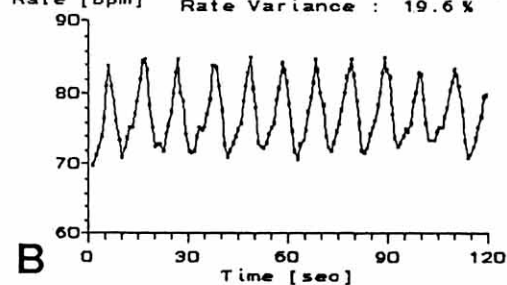
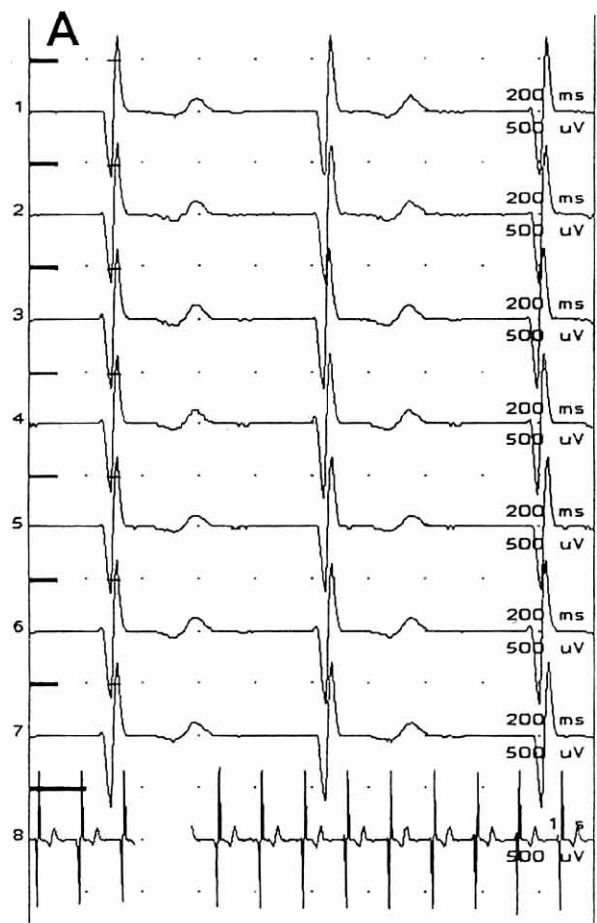


圖5：心跳變異數（正常人作深呼吸時）。與（圖4）相比，可以看到每分鐘心跳數隨著呼吸的各個階段（在深吸氣期及深呼氣期，有明顯的變動；心跳速率變異數為19.6%，比（圖4）的完全放鬆時，要來的大。

放鬆休息的狀態下，心跳速率變異數也只有百分之三，與年齡、性別相配對的正常組比較，在二個標準差以外；可以知道其自主神經，特別是交感神經來調控心跳的功能有受到傷害，所以這一檢查可以提供一個證據，而這樣的檢查結果可能在病人有明顯的自主神經症狀以前就可以發現。



Min: 79 bpm Mean: 80 bpm
 Max: 82 bpm SD : 0.7 bpm
 Rate Variance : 4.00 %

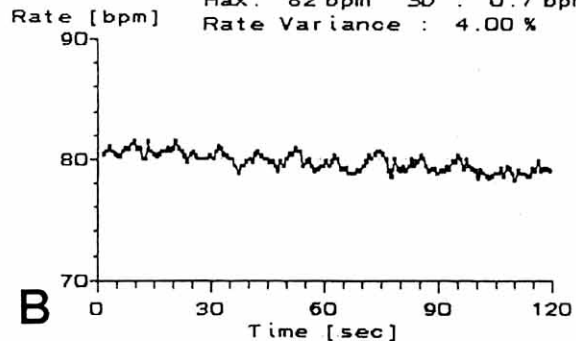


圖6：心跳變異數（自主神經病變患者作深呼吸時）

血漿中的正腎上腺素（包括平躺與站立時之比較）可以用來評估交感神經的活性，平躺時血漿中的正腎上腺濃度，所代表的是交感神經末梢在靜止的狀態下，所釋放出來的正腎上腺素量，此結果代表節後神經節交感神經是否傷害。若躺著

時正腎上腺素濃度是正常的，那麼代表這個自主神經病變可能是節前神經的病變所造成的。站立時，血漿中正腎上腺的濃度，主要是代表整個交感神經系統的興奮性以及適應性；因此，站立值可以了解整個交感神經功能。所以站立值和平躺時的正腎上腺濃度可以反應整個交感神經的功能以及病變的所在位置。

自主神經病變之病理診斷

前述的自主神經檢查屬於功能性檢查，對於自主神經功能的良窳，可以有判斷的資料，然而對於自主神經病變位置所在（位於節前神經元或是節後神經元的軸突）以及病變原因（退化性、發炎性或血管性）的確認，所能提供的訊息則很有限。

節前神經元病變（通常為中樞神經系統疾病）所致的自主神經病變，通常僅能作病理解剖，而節後神經元的自主神經病變可以神經切片來診斷。自主神經的節後神經軸突為 A δ 或 C 神經，屬於小直徑有髓鞘神經或無髓鞘神經，因其直徑甚小，必須仰賴電子顯微鏡的觀察。當自主神經軸突退化後，原來包圍住無髓鞘軸突的許氏細胞（Schwann cell）所包圍的就只有膠原纖維（collagen fibers），稱為膠原纖維袋（collagen pocket），此種許氏細胞即是去神經型許氏細胞（denervated Schwann cell）；去神經型許氏細胞的出現即是神經軸突退化之間接徵象。然而電子顯微鏡檢查步驟繁複，取樣有限，可以作為定性觀察，但欲作為大規模篩檢工具則有困難。

大部份神經軸突的退化都由神經軸突的最末端開始（distal axonopathy），因此如果能直接觀察自主神經軸突的末梢，則對於診斷病變在神經末梢之自主神經病變會有莫大的幫助。自主神經末梢廣泛分佈於全身，尤以汗腺及血管為最。皮膚的真皮層（dermis）有非常豐富的自主神經支配，最近幾年的診斷進步，是利用小片皮膚切片（punch skin biopsy）及特殊免疫化學染色，可以觀察圍繞在汗腺外圍之神經支配，形成綿密的三度空間網狀結構，這些神經支配在嚴重

自主神經病變時則消失殆盡。此種檢查方法於簡單局部麻醉下，即可於床邊施行，毋需縫合；應用此一技術，吾人可以對於汗腺之自主神經支配是否完整，於一般光學顯微鏡下，即可以有完整的概念。當然此種檢查仍有其限制：（1）目前對於汗腺神經支配的定量仍是尚待解決的問題；（2）若無汗腺受犯的自主神經病變，則本檢查結果有可能是正常。但無論如何，本檢查對於嚴重的汗腺受犯的自主神經病變，提供了診斷利器。

自主神經病變的分類

會造成自主神經症狀疾病相當的多，從周邊神經病變的病因來看，大概可分成兩個方向來探討：（1）遺傳性或後天性（2）廣泛型的或單一型的自主神經病變（表3）。遺傳性的周邊神經病變都是比較少見的神經病患，只有在某些家族存在，目前研究的重點，在於從這些家屬中尋找基因。

家族性廣泛型自主神經病變（familial dysautonomia），屬於遺傳性感覺及自主神經病變（hereditary sensory and autonomic neuropathy, HSAN），是這一群疾病中較為特殊的。這一家族疾病主要的表現有小直徑感覺神經及自主神經的病變，通常這些傷害都起源於新生兒時期或在幼兒期就已經發生了；目前了解其可能的機轉是在於胚胎發育期當中，這些小直徑的感覺神經及自主神經就已經無法發育或是存活，甚至於它的維持發生了問題，可能的機轉在於這些小直徑感覺神經及自主神經的神經元，需要某一些神經營養物質（neurotrophins），而在這些家族可能因基因突變而缺乏這些物質。雖然這些家族並不是很多，同時表現也有所差異，但是對於這些家族的研究，卻相當積極的在進行，其理由是經由這些研究，可以了解自主神經或者是小直徑感覺神經的神經細胞所需要的存活物質，而這些可能對於治療後天性的自主神經病變有所幫助。

家族性廣泛型自主神經變主要見於猶太人，有某些特殊的猶太族群其帶原率可達 1/30，而且每 3600 個活產的嬰兒中就有一個帶有這一疾病。這疾病是從出生就已經開始，會緩慢的進行

並且持續下去。目前已經知道這一疾病的基因是連接在第九對染色體上，因此可以利用這一發現可以做產前檢查。這一遺傳疾病是完全的穿透性（complete penetrance），但是在各個器官的表現有相當的差異（variable expression），而其表現大概包括以下五個特點：淚液減少（alacrime），舌頭的蕈狀乳頭減少或消失（absence of fungiform papillae），肌腱反射消失，異常的組織胺檢查（histamine）結果，以及瞳孔對於副交感神經的興奮劑有異常敏感的表現，也就是瞳孔會縮得非常的小。

經常會被提到的一些遺傳性或家族性的神經病變，而以自主神經的表現為主要症狀的疾病包括費氏病（Fabry's disease），除了自主神經的症狀外，費氏病還會有疼痛性神經病變（painful neuropathy）。會表現神經學症狀的紫質症（porphyria），主要是急性間歇型的紫質症（acute intermittent porphyria），其神經症狀除了自主神經症狀以外，還有運動及感覺神經的症狀，通常是在服用某些禁忌食物或藥物之後發生。

後天性的自主神經病變，主要是糖尿病神經病變，急性神經根炎（Guillain-Barré syndrome）及類腫瘤症候群（paraneoplastic syndrome）。臨床上以糖尿病周邊神經病變最常見，其周邊自主神經病變的表現從消化道系統（如腹瀉或便秘），泌尿生殖系統（頻尿，排汗功能障礙，性功能障礙），出汗異常化及姿勢性血壓的變化無所不包。急性神經根炎約有百分之十五到三十的病人也會出現自主神經的症狀，而自主神經的症狀（特別是血壓的不穩定）會直接影響到病人的預後，會發生自主神經病變的類腫瘤症候群，通常合併伊—蘭氏類肌無力症候群（Eaton-Lambert myasthenic syndrome）。上述這些自主神經病變通常是廣泛性周邊神經病變的症狀之一；以下則就以單一型自主神經症狀為主的周邊及中樞自主神經病變作介紹。

周邊與中樞型姿勢性低血壓

姿勢性低血壓是常見的自主神經症狀，以此

症狀為主要表現的自主神經病變有兩類：即原發性自主神經失調症候群（primary autonomic failure, PAF）與多發性系統萎縮（multiple system atrophy, MAS），前者屬於周邊型自主神經病變，後者為中樞型自主神經病變。

原發性自主神經失調症，又稱為原發性姿勢性低血壓（idiopathic neurogenic orthostatic hypotension），是源自於自主神經節之神經系統病變，也是造成姿勢性低血壓最常見的一種。男性病人略多於女性，通常是在中年以後發生。病程比較緩慢，不容易注意到什麼時候開始。最主要的症狀是頭暈，而從坐變成站立姿勢時，常會發生暈倒的現象，走路會覺得不穩；一般而言這些症狀在平躺以後會改善。雖然主要是以姿勢性低血壓為主，但是有一些病人會合併有泌尿道的症狀，比如排尿會有困難或是蓄積的現象，但是病人通常沒有其他神經系統的退化毛病（包括小腦、運動神經系統），也不會有失聲或者睡眠呼吸中斷症的現象；若出現後面兩個症狀，那麼在診斷不應該是原發性自主神經衰竭，而應該是多發性系統萎縮的症狀。診斷此一疾病的原則是記錄到姿勢性低血壓，以及與姿勢性低站立以後1—2分鐘內，如果發現收縮壓降低20 mmHg，或是舒張壓降低10 mmHg以上，就可以確認這個疾病。但要注意的是，如果只是測量單一次的血壓變化，而且是正常，並不能排除這個疾病；需要反覆的檢查；有時候可能需要使用更敏感的實驗室檢查，也就是使用傾斜床（tilting table），與這疾病需做鑑別診斷的主要疾病是多發性系統萎縮或者巴金森氏病，伴隨有姿勢性的低血壓（Parkinsonism with orthostatic hypotension）。與這兩個疾病相比，原發性的自主神經衰竭，是一個比較慢、長且穩定的病程，不伴隨其他系統的問題。

原發性自主神經失調症的病理變化主要是在於交感神經系統的節後神經元，也因為病理變化發生在此，所以血漿中的正腎上腺素會明顯的降低。血漿中的正腎上腺素有兩個來源：腎上腺髓質以及交感神經的末梢，而以後者為最主要。本病是因交感神經神經元發生退化，所以血漿中的正腎上腺素會明顯的降低，這跟多發性系統萎縮

是相當重要的對照；因為多發性系統萎縮是屬於中樞神經系統或節前神經系統的問題，因此血漿中的正腎上腺素應該會正常。站立時，因為交感神經的節後神經元已經退化，所以不會有明顯的正腎上腺素增加分泌，但是在多發性系統萎縮仍然可以見到稍微增加血漿正腎上腺素。對於這些病人輸注正腎上腺素，則因為原發性自主神經失調症候群的病人，發生受體超敏感（supersensitivity）的現象，因此他們血壓的增加會非常的明顯，而這種現象在多發性系統萎縮是看不到的（表6）。

診斷這一疾病，除了前面所提到的診斷標準：(1)姿勢性性血壓以及(2)血漿中的正腎上腺素降低以外，還需要排除其他神經系統退化性的疾病的可能性，最重要的鑑別診斷是多發性系統萎縮或者是巴金森氏病並伴隨姿勢性低血壓，這些可以用核磁共振造影（magnetic resonance imaging, MRI）或者是正子掃描（positron emission tomography, PET）來檢查，前者評估腦部各區有無萎縮，後者則注射含放射性之葡萄糖評估各腦區之代謝是否改變。對於原發性自主神經失調症候群的病人，中樞神經系統的影像學檢查結果都應該是正常的，但是在其他伴隨有中樞神經退化的病人，如多發性系統萎縮，會發現小腦會有萎縮的現象，而一般大腦的代謝（特別是葡萄糖的代謝），也會有明顯的降低。

表6：周邊性與中樞性自主神經疾病之比較

	原發性自主神經失調症	多發性系統萎縮
血漿正腎上腺素濃度	極低	正常
平躺	些微升高或不升高	些微升高
站立	些微升高或不升高	些微升高
對正腎上腺素之反應	血壓異常升高	血壓輕微升高
合併中樞神經系統症狀	無	有
中樞神經系統檢查		
小腦	正常	萎縮
大腦代謝測量	正常	減低

對於原發性自主神經失調症病人的治療原則：主要是治療姿勢性低血壓；另外一點需要給予病人教育或者是了解這個疾病跟其他退化性疾病相比，是相當良性的；也就是病程雖然相當長，但通常症狀變壞是極為緩慢的，唯一需要小心的是預防姿勢性低血壓的時候發生摔倒或外傷。

多發性系統萎縮則以男性病患為主，是女性的兩倍，通常發生在五十歲以後；百分之七十五的病人，有自主神經病變的症狀，以泌尿系統的症狀最常見，因為姿勢性低血壓造成昏厥並不是常見的初始症狀。這一症候群通常伴隨有(1)小腦萎縮（cerebellar atrophy），造成步態不穩或是平衡障礙，(2)聲音沙啞（hoarseness），肇因於聲帶麻痺（vocal cord palsy），以及(3)睡眠中斷呼吸症候群（sleep apnea syndrome）。相關的神經學症狀和自主神經症狀，兩者沒有直接的相關；一般來講，在自主神經症狀出現五年內會出現神經學的症狀；而神經學的症狀出現以後，兩年內會出現自主神經的症狀；所以如果有一病患有自主神經症狀，至少要觀察五年都沒有出現其他神經系統的症狀，才可以確認它是原發性的自主神經衰竭。多發性系統萎縮實際上是一相當廣泛的疾病。它跟其他神經退化疾病（比如說脊髓小腦萎縮症 spinocerebellar atrophy, SCA），是互相重疊的。病理主要的變化是神經細胞的死亡（neuronal loss）以及星狀細胞的增生（gliosis），通常犯及廣泛的神經區域，包括脊髓（胸、腰段）中側柱的神經核。這一疾病的治療困難，主要是因為它是一持續性的神經系統退化疾病（neurodegenerative disease），而且有好幾個系統的受犯，而這也是與原發性自主神經衰竭最大的不同。

姿勢性心搏過速症候群

姿勢性心搏過速症候群（postural tachycardia syndrome, POTS）的定義，是在姿勢改變的時候，會有姿勢不耐受性（orthostatic intolerance）造成的症狀，而這些症狀在每一次姿勢改變的時候，都會持續發生。同時在這些症

狀出現的時候，紀錄到心跳的速率，每分鐘會增加 30 次以上，或者每一次姿勢改變時，心跳速率都在每分鐘 120 次以上，通常這一症狀是在姿勢改變的五分鐘之內會發生。這一疾病通常女性較男性多，與原發性自主衰竭正好相反；發病的年齡在 15-50 歲之間。其症狀通常是姿勢改變時會發生頭暈、視力模糊、心悸、顫抖或下肢無力的現象。

本病的機轉，一般認為是跟長度有關的自主神經病變 (length-dependent autonomic neuropathy)，造成血管的張力 (vasomotor tone) 變差，因而導致大腦的血流會減少 (cerebral hypoperfusion)，同時會伴隨有一些代償性的自主神經機轉。這些是肇因於乙醯型交感神經受體 (nicotinic acetylcholine receptor) 的超敏感性造成的。通常約有百分之五十的病人會問到發病前有一個病毒的感染，有一些女性的病人可能會跟著月經週期有關。姿勢性心搏過速症候群與原發性自主神經失調症候群的主要差別於 (表 7)，最大差別主要是在於姿勢改變的時候，心跳是否有加快。在原發性自主神經衰竭的病人，只看到血壓的降低，但不會有心搏過速的現象，也就是沒有心臟的代償機轉。姿勢性心搏過速症候群正好相反。最主要的變化是在於心跳的改變，而並無明顯的血壓變化。

自主神經病變的治療

對自主神經病變的治療主要是針對其症狀，以及應用交感神經、副交感神經神經藥理學的知識，使用各種受體的拮抗劑 (antagonists) 或促進劑 (mimetics)。比如以便祕或腹瀉而言，許多藥物會出現這樣的副作用，有時就可利用這種副作用，治療其腹瀉或便秘的症狀。一個例子是治療重症肌無力的藥物 pyridostigmine (Mestinon)，其副作用之一就是腹瀉，因此對於腸胃蠕動差的患者也許可以利用 pyridostigmine 的副作用，提高腸胃的蠕動。

姿勢性低血壓是另外一個常見的自主神經症狀，這些症狀的治療比較困難，通常主要是減少液體積存在下肢，因而增加腦部的血流。要減少液體的積存在下肢有幾個辦法：比如使用彈性繃帶是一種方法，另外一種方法是使用藥物來增加整個血管內容積的量，這一類藥物主要是礦物質類固醇 (mineralocorticoid)，特別是氟類固醇 (flurocortisone)；使用這一類藥物也有其必須考慮的因素，因為其治療原理是增加血管內的液體容積，如果病人有心臟血管的問題，可能會因此增加心臟血管的負擔，所以在使用上必須考慮。一般而言，治療自主神經病變的症狀並無成規可循，重要的是必須依據每一個病患的症狀及身體狀況，作個別的考量。

表 7：姿勢性心搏過速症候群與原發性自主神經失調症比較

	姿勢性心搏過速	原發性自主神經失調症
姿勢性症狀		
眩暈	有	有
震顫	有	無
心悸	有	無
噁心	有	無
皮膚血管收縮	有	無
出汗過多	有	無
胸痛	有	無
姿勢性低血經	無或輕微	有
姿勢性心搏過速	有	無
血漿正腎上腺素		
平躺	正常	減少
站立	增加或正常	些微升高或不升高

推薦讀物

1. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurol* 46: 1470, 1996.
2. Flachenecker P et al: Quantitative assessment of cardiovascular autonomic function in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 42: 171, 1997.
3. Kanda T et al: Unmyelinated nerve fibers in sural nerve in pure autonomic failure. *Ann Neurol* 43: 267, 1998.
4. Low PA: *Clinical Autonomic Disorders: Evaluation and Management*. Lippincott-Raven, 2nd. Ed., Philadelphia, 1999.

5. McDougall AJ et al: Autonomic neuropathy, II: Specific peripheral neuropathies. *J Neurol Sci* 138: 1, 1996.
6. Reilly MM Genetically determined neuropathies. *J Neurol* 245: 6, 1998.
7. Robertson D et al: Primer on the Autonomic Nervous System. San Diego: Academic Press, 1996.
8. Shahani BT et al: RR interval variation and the sympathetic skin responses in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy. *Arch Neurol* 47: 659, 1999.
9. Suarez GA et al: The autonomic symptom profile: a new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurol* 52: 523, 1999.