

共濟失調性神經病變

謝松蒼

前言

共濟失調性神經病變(ataxic neuropathy)的傳統命名即是感覺神經病變(sensory neuropathy)，或稱感覺性共濟失調神經病變(sensory ataxic neuropathy)。主要的表現是步態不穩(unsteadiness)，其原因乃是職司本體感覺(proprioceptive sensation)的神經受到破壞所致。這類疾病有時候並未合併運動神經受害之肌肉無力症狀，常造成診斷上的困擾及忽略，過去十年來，對於這一類神經病變致病機轉的研究有長足的進步，值得吾人省思這一主題。

感覺神經及其病變

感覺神經可分成兩類(圖1)，一類是以偵知本體感覺刺激的大直徑神經(large-diameter fiber)，這些神經的末梢分佈於肌肉、關節、肌腱及肌梭(muscle spindle)，傳送這些刺激至脊髓之後索或稱背索系統(posterior or dorsal column)，這些神經源自背根神經節(dorsal root ganglion)的大型感覺神經細胞(large

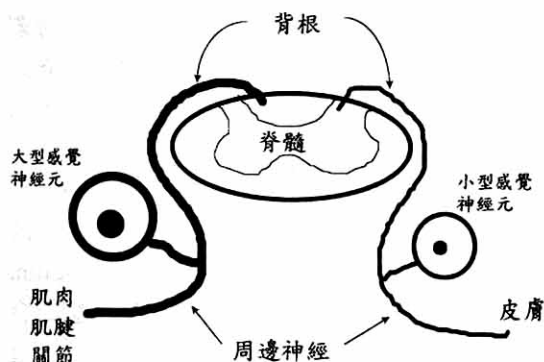


圖1：大型感覺神經元與小型感覺神經元之比較；大型感覺神經元發出大直徑感覺神經，負責本體感覺。

臺大醫學院解剖學科 臺大醫院神經部

sensory neuron)。另一類則是以測知冷、熱、痛刺激的小直徑神經(small-diameter fiber)，這些神經的末梢分佈於皮膚、血管，傳送刺激至脊髓的背角(dorsal horn)，再經脊髓視丘徑(spinothalamic tract)向大腦傳遞，這些神經源自背根神經節的小型感覺神經細胞(small sensory neuron)。大直徑神經纖維把來自骨骼、關節及肌肉，有關張大及收縮狀態的訊息向大腦傳遞，此種資訊是執行運動功能極重要的調節資訊，比如伸肌收縮，則屈肌就該放鬆，此種信息通常不需要視覺的存在，因此當大直徑神經功能有缺失時，則平常許多反射性的動作，就需要藉助視覺的幫助，來測知體位及姿勢的變動，否則即發生平衡及步態的障礙，此種因本體感覺障礙所致之神經缺失稱為感覺性共濟失調(sensory ataxia)。

一般所稱的感覺神經病變，傳統上是指大直徑神經纖維或大型感覺神經細胞的退化所致(large-fiber sensory neuropathy，或稱neuronopathy)，其結果是感覺性共濟失調，因此又稱為共濟失調性神經病變。小直徑神經受傷所引起的感覺神經病變則另以小直徑神經病變(small-fiber neuropathy)或小直徑感覺神經病變(small-fiber sensory neuropathy)稱之，以與大直徑神經病變區分(表1)。

臨床表現

典型的共濟失調症狀通常是以步態不穩(gait ataxia)為初始表現，共濟失調的種類有二：感覺性共濟失調及小腦性共濟失調(cerebellar ataxia)。(表2)所列即感覺性共濟失調與小腦性共濟失調之比較，因為造成的疾病不同，兩者的症狀須加以區分。引起小腦性共濟失調的疾

表1：感覺神經及其病變

	大直徑神經	小直徑神經
神經元	大直徑感覺神經元	小直徑感覺神經元
分佈	肌肉、關節、肌梭	皮膚、血管
功能	本體感覺 關節運動覺振動覺	體外感覺 冷、熱、痛覺
病變	(大直徑)感覺神經病變 共濟失調性神經病變	小直徑感覺神經病變

表2：感覺性與小腦性共濟失調之比較

	感覺性	小腦性
關節位置感覺	消失	正常
視覺代償	有	無
眼振	無	可能存在
辨距不良	無	有
軀幹共濟失調	無	可能存在
顫抖	存在	存在
輪替運動障礙	無	有

表3：共濟失調性神經病變

遺傳性: 費氏共濟失調症候群
營養性: 維生素 B ₁₂ 缺乏
中毒性: 維生素 B ₆ 過量, Cisplatin, Taxol
類瘤性神經病變
修氏症候群 (Sjögren syndrome)
發炎性
(感覺性)慢性脫髓鞘性神經炎
急性神經根炎後遺症
自體免疫性: 抗 GD _{1b} 神經病變

病則主要來自小腦病變，或脊髓小腦徑 (spino-cerebellar tract) 的障礙，如脊髓小腦退化萎縮症 (spino-cerebellar atrophy, 簡稱 SCA)。引起感覺性共濟失調的重要疾病包括遺傳性、中毒性、發炎性及自體免疫性等原因，如 (表3) 所列，因為致病因子是如此複雜，因此對共濟失調性神經病變應視為一症候群，從各個方向尋找原因。

感覺性與小腦性共濟失調的臨床表現雖類似，但因所牽涉的神經結構不同，其附加症狀亦不盡相同，兩者最大的差別在於視覺代償 (visual compensation) 的有無。於小腦性共濟失調，其

維持平衡的能力，在閉眼與張眼時應該類似，但感覺性共濟失調在視覺狀況良好時 (睜眼及有光線時)，可能看不出症狀，一旦閉眼或在黑暗中，則步態不穩立即加劇，臨床上用以檢查此種現象，即是使病人兩腳併攏站立，待其穩定後，請其閉眼，若有感覺性共濟失調，則會出現搖晃，甚或跌倒，此稱羅氏癱象 (Romberg's sign)，可作為感覺性共濟失調之一篩檢。

感覺性共濟失調患者之小腦功能通常正常 (除非合併有其他遺傳退化疾病)，因此不應有小腦病變之癱象 (cerebellar signs)；而小腦性共濟失調則會有典型的小腦病變之癱象，包括眼振 (nystagmus)，辨距不良 (dysmetria)，軀幹共濟失調 (truncal ataxia)，顫抖 (tremor)，以及輪替運動障礙 (dysdiadochokinesia)。小腦性顫抖 (cerebellar tremor) 屬於動作性顫抖 (action tremor)，通常在手指將達到目的物時，會抖動更厲害，稱終極加劇性 (terminal crescendo)。顫抖也可能是感覺性共濟失調的症狀之一 (下述)，有時候與小腦性顫抖或動作性顫抖未必容易區分，這時可依 (1) 有無終極加劇性，(2) 有無其他小腦病變癱象，如眼振、辨距不良、軀幹共濟失調、輪替運動障礙，(3) 有無羅氏癱象作鑑別診斷。

除了感覺性共濟失調症狀外，因為感覺神經受傷，致神經軸突膜 (axonal membrane) 上的各種離子通道，特別的鈉離子通道 (sodium channels) 重新分佈，感覺神經之興奮性增加，會引起神經病變性疼痛 (neuropathic pain)，這可以是輕微的麻痛感，或嚴重到如針刺或電擊感，其分佈範圍可如一般周邊神經病變常見的套一襪 (glove-stocking distribution)：由手指、腳趾末端開始，向手掌、手背、腳掌、腳

背，繼而向前臂、下腿擴展。

共濟失調性神經病變亦可合併有運動神經及自主神經的障礙，此時亦可合併如肌肉無力及出汗異常等運動神經病變及自主神經病變可以出現的症狀。

實驗室檢查

確認共濟失調性神經病變的診斷基礎在於尋求大直徑神經纖維傷害的證據，這可由(1)神經傳導檢查。(2)體感覺誘發電位檢查，(3)感覺神經病理檢查，(4)感覺神經功能量化檢查著手。

神經傳導檢查：大直徑感覺神經纖維的神經生理表現，可以神經傳導檢查來檢測（參見當代醫學 297 期感覺神經病變及其評估），在嚴重的大直徑神經脫失，感覺神經動作電位（sensory action potential）的振幅會下降或消失。有部分的共濟失調性神經病變，合併有運動神經受犯，可以看到複合肌肉動作電位（compound muscle action potential）的振幅消失或是傳導速度減低；因為複合肌肉動作電位比感覺神經動作電位要大了 100—1000 倍以上，因此在大多數周邊神經病變，不論是軸索脫失（axonal loss）或是脫髓鞘型（demyelination），感覺神經動作電位早期就會消失，因此要區別何種病理生理變化，需仰賴病理切片檢查或是體感覺誘發電位檢查。

體感覺誘發電位檢查：感覺神經元的中心軸突（central process）通常位於脊髓內，由脊髓後索直達腦幹部位，以類似神經傳導檢查的方式，可以評估這一部分的感覺神經是否受犯。

神經病理檢查：直接切取感覺神經，如下肢之腓腸神經（sural nerve）是檢驗感覺神經病變的最終方法（參見當代醫學 299 期周神經病理簡介），從神經切片可以了解神經的受犯是因軸突脫失，脫髓鞘，有無發炎反應或血管病變，這些資訊對於進一步的治療略極為重要。

感覺神經功能量化檢查（參見當代醫學 297 期感神經病變及其評估）：對於肢體末端給予強度不等的振動刺激，依此得到振動覺閾值（threshold for vibratory sensation）。此種測試可以

用來評估大直徑感覺神經功能受傷的程度，因此也可以來追蹤病情的演進以及治療的成效。

綜合上述的檢查，對於共濟失調性神經病變的病理生理及神經損壞程度有所評估及確認後，進一步的檢查就要靠生化學及免疫學的檢查尋找可能的致病因子。如（如表3）所示，共濟失調性神經病變的原因複雜，因此評估方法應包括詳細的家族史詢問，以確認有無遺傳性共濟失調（hereditary ataxia），特別是費氏共濟失調症候群（Friedreich's ataxia）的可能；完整的生化學檢查以及血球測定，以偵知有維生素 B₁₂ 缺乏症；免疫學檢查，包括血清電白電泳（serum protein electrophoresis）及免疫電泳（immunoelectrophoresis），以測知有無單株性免疫球蛋白異常（monoclonal gammopathy），以及有無抗核抗體（anti-nuclear antibody ANA）；如果有單株性免疫球蛋白異常，則應進一步測知有無抗醣脂質抗體（anti-glycolipid antibody）。以下對引起共濟失調性神經病變的常見疾病作一介紹。

費氏共濟失調症候群

費氏共濟失調症候群是一自體隱性（autosomal recessive）之遺傳性共濟失調，其典型症狀除了大直徑感覺神經元脫失所致之感覺性共濟失調外，還包括有小腦性口齒不清（cerebellar dysarthria），肌腱反射（deep tendon reflex）消失，及錐狀路徑癱瘓（pyramidal tract signs）。發病通常在二十歲以前，（甚少在二十五歲之後），而且會持續惡化下去，通常會伴隨有骨骼畸形（skeletal deformities），心肌病變（cardiomyopathy）及糖尿病或血糖耐受不良（impaired glucose tolerance test）。除了少數病例報告與維生素 E 缺乏有關外，絕大多數的費氏共濟失調症候群的遺傳機轉屬於最近才被了解的三核苷酸片段擴張疾病（trinucleotide repeat disorders）。三核苷酸片段擴張疾病是指疾病與由三個核苷酸所構成的片段數目異常增加有關。以 guanine(G)、adenine(A)，兩種核苷酸為例，GAA 在染色體上構成一片段；正常人，可以有

GAA 這一片段連續且重覆出現，但其數目有限（由十到數十次，依疾病基因而異）；若GAA這一片段連續且反覆出現超過某一上限值，則會引起疾病，目前已知數種神經退化疾病的遺傳機轉，即是因不同種類的三核苷酸片段擴張所致，如杭丁頓氏病（Huntington's disease）及脊髓小腦退化萎縮症。

費氏共濟失調症候群乃因稱為 frataxin 的基因突變所致，frataxin 是一粒腺體蛋白質 (mitochondrial protein)，其基因缺失造成粒腺體的鐵過量負荷 (overloading of iron) 及過度氧化壓力 (oxidative stress)；已知在 frataxin 基因的第一個非轉錄區段 (intron 1) 有 GAA 的重覆片段，正常人的重覆次數在 8 到 22 次之間，但費氏共濟失調症候群則在 100 次以上。大規模的研究顯示費氏症候群病變的 GAA 重覆片段數目高達 700-1100 (圖2)，而且片段反覆次數與發病年齡有關 (數目愈高，發病愈早)，與疾病嚴重程度有關。重覆片段的次數愈多，則臨床症狀愈嚴重，這些包括神經學症狀及心肌病變。雖然目前已知費氏共濟失調症候群的基因所在，但仍無特殊的治療；治療上仍以預防因感覺性共濟失調造成外傷 (如跌倒) 為主要原則；輔以基因診斷則有助於產前評估。

營養性感覺神經病變

感覺神經功能的維持依賴多種營養物質，這些都可以取自日常生活的平衡飲食，極少在可以攝取正常飲食的人發生。在這些因營養缺乏的感覺神經病變中，常見的是維生素 B₁₂ 是甲基的供給者 (methyl donor)，這是維持神經功能及髓鞘完整性所需，一般於肉類食物 (如肝類) 即可取得，因為其吸收需經胃，目前可能造成維生素 B₁₂ 缺乏症的疾病有長期素食未補充維生素 B₁₂ 及胃切除者。維生素 B₁₂ 缺乏所致的共濟失調性感覺神經病變，可以獨立發生，亦可以合併其他神經系統的病變，最常見的是亞急性合併退化症 (subacute combined degeneration)，此病影響脊髓之背索及側索 (lateral column)，包括錐狀路徑癱瘓，偶亦合併大腦病變 (encephalopathy) 及

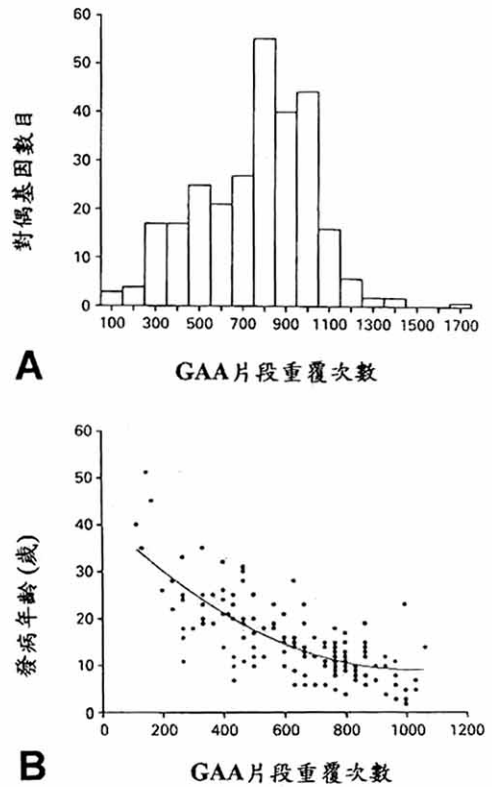


圖2：費氏共濟失調症候群：(A) 費氏共濟失調症候群患者的三核苷酸反覆片段 GAA 的重覆次數，(B) GAA 片段重覆次數與發病年齡之相關性 (取自推薦讀物11)

視神經病變 (optic neuropathy)。維生素 B₁₂ 亦為血球成熟所需，故巨血球芽細胞性貧血 (megaloblastic anemia) 或惡性貧血 (pernicious anemia) 可以合併發生。因為維生素 B₁₂ 缺乏對神經功能與血球成熟的影響，未必平行發生，神經學症狀與血液變化可以合併出現，也可以獨立發生。但是對任一感覺性神經病變之患者，血液學檢查 (包括血球體積及抹片分類) 以及血液中維生素 B₁₂ 之定量是必要的篩檢。一旦確立維生素 B₁₂ 缺乏的診斷，通常給予肌肉注射高劑量的維生素 B₁₂ 即可，一般給予每天 cyanocobalamin 1mg，連續給 5-10 天，以後改為每週一天，連續四週，最後變為終身每月一次。

中毒性感覺神經病變

過量的維生素 B₆ 及某些癌狀化學治療藥物

會引起共濟失調性神經病變。維生素 B₆ 與感覺神經病變的關係複雜，維生素 B₆ 過量 (pyridoxine intoxication) 或是維生素 B₆ 缺乏 (pyridoxine deficiency) 皆可引起感覺性共濟失調，前者通常因誤食，後者則多因藥物的交互作用所致，常見的是抗結核藥物 isoniazid (INH)，會加速體內排除維生素 B₆；目前給予 INH，通常合併給予維生素 B₆ 每天 50mg，以補充維生素 B₆。但是以維生素 B₆ 中毒卻是複製感覺神經病變的簡易可行動物模式。

cisplatin 及 taxol 已成為癌症化學治療的利器，這兩種化學治療藥劑皆可引起感覺性共濟失調，合併使用時，引起感覺神經病變的頻率更高。Taxol 是太平洋紫杉 (western yew, 學名 *Taxus brevifolia*) 的樹皮萃取物，其抗癌作用機轉是促進微小管的聚合化 (tubulin polymerization)。微小管是細胞分裂所必需，通常處於一聚合化與單體化的動態平衡 (polymerization and depolymerization)，因此 taxol 與以前已知抑制微小管聚合化的抗癌化學物，如 vincristine 的作用機轉不同：vincristine 造成微小管的去聚合化 (depolymerization)；taxol 的主要副作用是中性球減少 (neutropenia) 及感覺神經病變，前者可因施以顆粒球群落刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) 而解除，後者的治療則尚在實驗階段。Chaudhry 等人在一前瞻性之臨床試驗研究，評估了 21 個患者，這些患者同時投與 taxol (135-350 mg/m²) cisplatin (17-100 mg/m²) 及 G-CSF (5μg/kg)，在給藥後 1-21 週間，在 20 個患者發生感覺性共濟失調，頻率高達 95%。感覺神經病變的症狀通常隨著每一期化學治療的開始而加劇，整體神經病變指數 (total neuropathy score) 與 taxol 的累積劑量 (cumulative dose) 呈直線正相關 (圖 3)。Taxol 對神經傷害的部位是在細胞本體或是軸索並不清楚，但是病人的臨床症狀通常始於下肢，除了感覺性共濟失調外，還包括套一襪分佈的感覺喪失，末端肢體無力，因此其神經病變可能為混合型，部分患者在 taxol 的累積劑量達 300mg/m² 以上時，可以見到神經病變症狀急速惡化，意味著軸索及細胞本體的傷

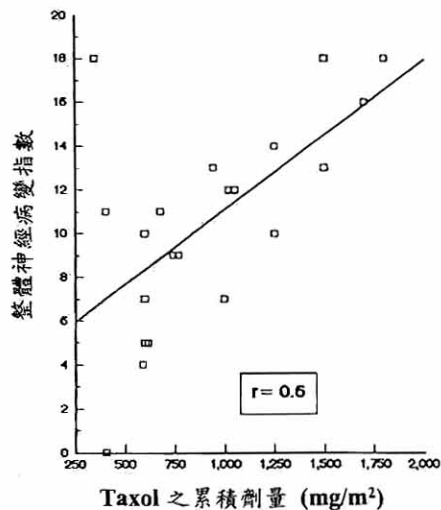


圖 3：Taxol 的累積劑量與周邊神經毒性：累積劑量愈高，則整體神經病變指數愈高 (取自推薦讀物 4)

害可能併存。

類癌性感覺神經病變

類癌性感覺神經病變 (paraneoplastic sensory neuropathy) 或稱腫瘤性神經病變 (carcinomatous neuropathy)，單只從名稱來看似乎是腫瘤病人同時患有與腫瘤轉移無關的神經病變，就稱為類癌性神經病變；事實上，這是個誤解，目前這一種神經病變應視為一疾病 (disease entity)，其神經病變的表現特殊：感覺性共濟失調為必要條件，而常發生類癌性感覺神經病變的腫瘤目前僅見於肺小細胞癌 (small cell lung cancer) 及卵巢癌 (ovarian carcinoma)；感覺神經病變的發生可以在腫瘤的診斷之後，或是發現腫瘤的同時，有些類癌性感覺神經病變的表現甚至是腫瘤的初始症狀，當病人患有腫瘤時，伴隨發生的神經症狀除了感覺神經病變以外，可以合併發生邊緣葉腦炎 (limbic encephalitis)，類癌性小腦退化 (paraneoplastic cerebellar degeneration) 及伊一連氏肌無力症候群 (Eaton-Lambert myasthenic syndrome)，這些合稱類癌性神經症候群 (paraneoplastic neurological syndrome)。

目前對於類癌性神經症候群或感覺神經病變

的致病機轉，以及其與腫瘤的關係，仍不甚清楚，現有的假說認為可能是腫瘤同時亦分泌了某些蛋白質，而這些蛋白質認識的結構與神經細胞的某些成份類似，因而黏附上去，影響了這一部份神經系統的功能。在這一方面，研究最廣泛是抗 Hu 抗體 (anti-Hu antibody)，患有類癌性感覺神經病變的一部份病人，體內具有高效價之抗 Hu 抗體。Hu 是一種分子量 37kd 的神經細胞核蛋白質之一成份 (neuronal nuclear protein)，其特質經過選殖及序列分析 (cloning and sequencing)，已知具有 RNA 結合能力 (RNA-binding protein)，而其序列與果蠅之一神經系統發展蛋白 Elav (embryonic lethal abnormal visual system) 具有同源關係。

具有抗 Hu 抗體的腫瘤患者，半數以上有共濟失調性感覺神經病變，其背根神經節的大型感覺神經細胞有明顯的脫失，所患的腫瘤以肺小細胞癌為主，肺小細胞癌是目前已知最容易產生類癌性感神經症候群的腫瘤。對於抗 Hu 抗體與神經病變的關係，研究極為透徹，然其臨床意義則有待進一步追索。因為類癌性感覺神經病變是肺小細胞癌及卵巢癌常見的前驅症狀，因此對於任一原因不明的共濟失調性神經病變，應假設有腫瘤的可能性，對於全身各器官作篩檢，並測定腫瘤蛋白 (oncoprotein) 的濃度是否升高。

修氏症候群 (Sjögren syndrome) 與 感覺性共濟失調

修氏症候群是一影響外分泌腺的慢性自體免疫疾病，侵犯器官以唾液腺、淚腺為主，患者的表現即所謂乾燥症候群 (sicca syndrome)，因淚水及唾液缺少而致乾眼及口乾。其診斷方法包括以席氏測驗 (Schirmer's test) 測量淚液量，以及以口唇切片 (lip biopsy) 確認唾液腺有單核球浸潤 (mononuclear cell infiltration)。修氏症候群為一全身性疾病，可以犯及神經系統，於典型的修氏症候群，周邊神經病變通常不是初始症狀。

在一部分的修氏症候群，感覺性共濟失調性神經病變則為疾病之初始表現。這一疾病目前目

前以合併修氏症候群之感覺性共濟失調神經病變 (ataxic sensory neuropathy with Sjögren syndrome) 稱之，典型的病例發生於中年以後的女性，包括有感覺性共濟失調及自主神經病變的症狀，疾病的發生可以是急性，亞急性或慢性，其共同特徵是血清中的免疫球蛋白濃度升高，抗核抗體效價高，神經切片除可以見到大直徑神經纖維的減少或消失外，並有單核球浸潤，一部分病人曾接受背根神經節切片，發現背根神經節的神經元數目減少，同時亦有單核球浸潤，意味著本病之發炎性本質，而且源自感覺神經元。對於本病，目前尚無具體治療，有些病人可以有自動但不完全的緩解 (spontaneous recovery)，重要的是，注意到這是系統性的修氏症候群，避免乾燥對眼睛的傷害。

脫髓鞘性神經炎

脫髓鞘性神經炎可以依其病程分為急性及慢性。急性脫髓鞘性神經病變 (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, AIDP) 或稱急性神經根炎 (即 Guillain-Barré syndrome)，一般對免疫療法，血漿置換術 (plasma exchange) 或靜脈注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 的效果很好；但是一部份病人的大直徑感覺神經的恢復可能未必完全，因此偶會留下感覺性共濟失調的症狀，特別是在年紀大的患者，常會注意到在光線較暗的地方，步態不穩。

有一亞型的脫髓鞘性神經炎會完全以大直徑感覺神經的缺失來表現稱急性感覺神經病變 (acute sensory neuropathy)，其運動神經障礙極微，但感覺性共濟失調則極嚴重，此種病人常易伴隨有手腳顫抖的現象。

伴隨有感覺性神經失調的振顫，在手指伸直眼睛緊閉時，特別明顯，此種振顫類似不隨意運動的手足徐動症 (pseudathetosis) (表4)，一般認為與大直徑神經之去傳入神經現象 (deafferentation) 所致。與此種顫抖必須區分的是神經病變性顫抖 (neuropathic tremor)。神經病變性顫抖類似原發性顫抖 (essential tremor)，以

表4：常見於神經病變之振動

	偽手足徐動症	神經病變性顫抖
表現	手足徐動	類似原發性顫抖
規則性	3-6Hz	無
範圍	手指(特別在伸直時)	上肢
共濟失調	感覺性	無
本體感覺	差	維持
機轉	去傳入神經現象	神經傳遞延遲

採取某種姿勢或關節移動時最為明顯，犯及上肢為主，為3-6Hz之規則性顫抖，其可能機轉為由周邊神經至中樞神經之傳導延遲所致。

慢性脫髓鞘神經炎(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIPD)一般都有包括運動、感覺及自主神經受犯的症狀，典型的慢性脫髓鞘性神經炎亦有輕微的感覺性共濟失調症狀，包括步態不穩及振動覺減弱；有一亞型的慢性脫髓鞘性神經炎，其運動神經受犯現象極微或無，主要的症狀為感覺性共濟失調，稱為感覺性慢性脫髓鞘性神經炎(sensory CIPD)；此一亞型雖無運動神經症狀，但其神經傳導檢查結果與一般的慢性脫髓鞘性神經炎的表現並無二致，皆可發現神經傳導速度變慢及部分傳導阻斷。目前認為這可能是一獨立的疾病，或是早期的典型慢性脫髓鞘性神經炎。對於此型的患者，必須檢測血清蛋白之電泳，以偵知有無單株性免疫球蛋白異常；有少數患者，可能併有IgM單株免疫球蛋白(IgM monoclonal gammopathy)，並可能有抗GD_{1b}的抗體(anti-GD_{1b} antibody)(下述)。對於慢性脫髓鞘性神經炎的患者，其治療遵循一般慢性脫髓鞘性神經炎的治療原則，先施以血漿置換術或靜脈輸注免疫球蛋白，再輔以類固醇，一般可以有70-80%的療效；惟若同時併有IgM單株性免疫球蛋白，則治療效果較差，可能須併用免疫抑制療法(immunosuppressants)。

抗GD_{1b}共濟失調性神經病變

在部分原因不明的慢性共濟失調性神經病變(chronic idiopathic ataxic neuropathy)中，有些患者血清中有單株性免疫球蛋白異常，其神經傳導顯示運動神經傳導正常，但感覺神經動作電

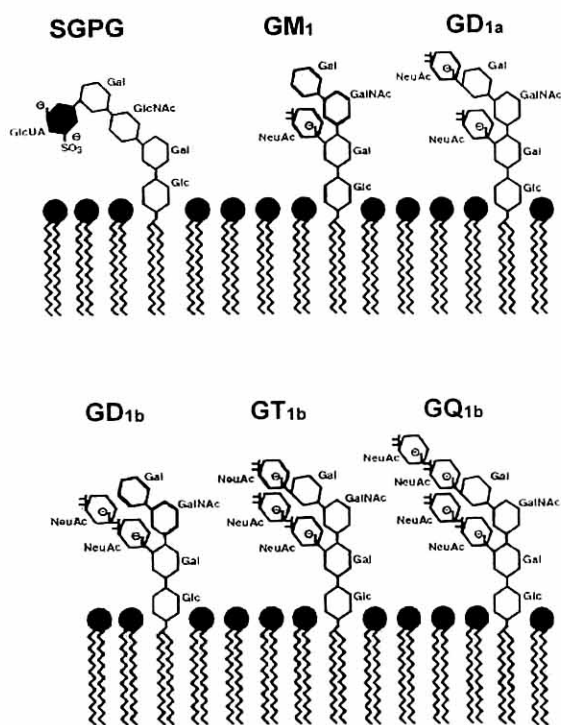


圖4：各種醣脂質之化學結構及與細胞膜之關係(取自推薦讀物9)

位消失，此種神經生理變化與具有典型慢性脫髓鞘性神經炎明顯不同。這些單株性免疫球蛋白，通常為IgM，且可與不同的醣脂類(glycolipids)反應。醣脂類通常連接於細胞膜脂質之醣化衍生物(圖4)，依其所接之涎酸，sialic acid，其學名為N-乙酰神經胺酸，N-acetylneuraminic acid)之數目而命名，如GM₁、GD_{1b}、GT_{1b}、GQ_{1b}。研究這些醣脂類的學門稱為醣脂生物學(glycobiology)，因為這些物質與神經系統的發育及免疫細胞間的溝通有關，是近年最蓬勃發展的學門之一。醣脂類是神經細胞膜的重要成

分，而神經細胞膜的興奮性與神經細胞功能的重要機轉之一，因此抗醣脂抗體（anti-glycolipid antibody）的存在，勢必影響神經細胞的興奮性功能。

在這些抗醣脂抗體中，抗GD_{1b}抗體大直徑感覺神經元有極強的親和性，其病理機轉乃成為探討共濟失調神經病變的可能原因。Kusunoki等人以取自共濟失調神經病變患者抗GD_{1b}抗體免疫大白兔，在一至二個月內，這些實驗動物表現了類似具抗GD_{1b}抗體患者的感覺性共濟失調，病理檢查顯示這些抗體黏附在背根神經節的大型感覺神經元，在周邊神經及背索的大直徑感覺神經明顯脫失或退化，這些表現幾乎重製了抗GD_{1b}共濟失調性神經病變的臨床及病理變化，為自體免疫性神經病變的研究與治療開了另一條路。

治療原則

過去十年來對於共濟失調性神經病變的病理機轉雖有了更多的了解，然而有效的治療仍僅限於一部分的病患，其治療原則可分兩類：(1)預防性措施，(2)症狀治療，及(3)針疾病成因的治療。

(1)預防性措施：感覺性共濟失調的特徵是步態不穩會因視覺代償之消失而加劇，預防之道乃在於注意採光，特別是走廊及夜晚床頭，應有足夠的照明，預防跌倒。

(2)症狀治療：大直徑感覺神經通常有側枝（collaterals）到脊髓背角（dorsal horn）抑制小直徑感覺神經的電生理行為；一旦大直徑感覺神經退化，此種抑制作用減弱或消失，則小直徑神經的放電增強，為神經病變性疼痛增強的機轉之一；使用抗癲癇藥物，如carbamazepine或

抗三環類憂鬱藥物如imipramine，皆可以得到抑制神經性疼痛的效果。

(3)針對疾病成因的治療；目前對於免疫發炎反應所致的慢性脫髓鞘性神經炎以及急性神經根炎，使用血漿置換術及靜脈輸注免疫球蛋白都可以得致滿意的結果；對於如中毒性或原因不明的大直徑感覺神經，未來的期待則在神經營養物質的發展。

展望—神經營養物質

最典型的神經營養物質（neurotrophin）是神經生長因子（nerve growth factor, NGF），發現已有近四十年的歷史，最近幾年，利用分子生物學的方法，發現了更多神經營養物質，其中一種與大直徑神經密切相關的稱為第三型神經營養物質（neurotrophin-3，簡稱NT-3）。神經營養物質通常由神經的標的器官或細胞所製造及分泌（target-derived），釋出後再與神經末梢或神經細胞膜表面的特異性受體結合，各種神經營養物質有其特異型的受體，這些受體是位於細胞膜的受體酪氨酸磷酸激化酵素（receptor tyrosine kinase），而每一種特異型受體也只分佈於某一型的神經細胞，此種神經營養物質及受體在不同神經細胞的特異性組合，對於某一型神經細胞的發育及功能維持極為重要。目前已知對於感覺神經有關的是大直徑感覺神經需要第三型神經營養物質，而其特殊受體的*trkC*；小直徑感覺神經需要神經生長因子，而其特殊受體為*trkA*（表5）；必須注意的是，可能的神經營養物質一定比目前已知的更多，（表5）所表達的只是目前已知的組合。研究神經營養物質及其受體的方法包括其因轉殖小鼠（transgenic mice）或基因剔除小鼠（knock-out mice），利用這些技術

表5：感覺神經與神經營養物質

	大直徑感覺神經	小直徑感覺神經
感覺神經元	大型感覺神經元	小型感覺神經元
神經營養物質	第三型神經營養物質	神經生長因子
神經營養物質受體	<i>trkC</i>	<i>trkA</i>
功能	關節運動覺等本體感覺	冷、熱、痛等體外感覺

發現，缺少第三型神經營養物質或是 *trkC* 的小鼠，其大直徑感覺神經細胞無法發育，而有明顯的感覺性共濟失調。依據這些實驗數據，對於共濟失調性神經病變的治療策略，乃是補充第三型神經營養物質。利用前述的中毒性感覺神經病變，先以維生素 B₆ 過量造成共濟失調性神經病變，再投以第三型神經營養物質，發現感覺性共濟失調有明顯改善。另一方面的研究，則以 taxol 為動物實驗模式，以 taxol 中毒的動物，有感覺性共濟失調，及大直徑神經傳導變差，與人類的病變表現類似，施以第三型神經營養物質，在動物行為及神經生理表現上，都有所改善。當然，這些是第三型神經營養物質用以治療感覺性共濟失調最初步的証據，需要再進一步的臨床實驗，但已為共濟失調神經病變的治療提供一線曙光。

推薦讀物

1. Albin RL et al: Acute sensory neuropathy—neuropathy from pyridoxine overdose. *Neurol* 37: 1729, 1987.
2. Willison HJ et al: A somatically mutated human antiganglioside IgM antibody that induces experimental neuropathy in mice is encoded by the variable region heavy chain gene, VI—18. *J Clin Invest* 97: 1155, 1996.
3. Anderson NE et al: Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer. *Neurol* 38: 1391, 1988.
4. Chaudhry V et al: Peripheral neuropathy form taxol and cisplatin combination chemotherapy: clinical and electrophysiological studies. *Ann Neurol* 35: 304, 1994.
5. Chen WP et al: Trophic interactions between sensory nerves and the targets. *J. Biomed. Sci.* 5 : (in press)1998.
6. Cliffer KD et al: Physiological characterization of taxol-induced large-fiber sensory neuropathy

in the rat. *Ann Neurol* 43: 46, 1998.

7. Clouston PD et al: The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. *Ann Neurol* 31: 268, 1992.
8. Dalakas MC: Chronic idiopathic ataxic neuropathy. *Ann Neurol* 19: 545, 1986.
9. Dalakas MC et al: Autoimmune ataxic neuropathies (sensory ganglionopathies) : are glycolipids the responsible autoantigens ? *Ann Neurol* 39: 419, 1996.
10. Dalmau J et al: Neurologic paraneoplastic antibodies (anti-Yo; anti-Hu; anti-Ri) : the case for a nomenclature based on antibody and antigen specificity. *Neurol* 44: 2241, 1994.
11. Durr A et al: Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia, *N Engl J Med* 335: 1169, 1996.
12. Gao WQ et al: Neurotrophin-3 reverses experimental cisplatin-induced peripheral sensory neuropathy. *Ann Neurol* 38: 30, 1995.
13. Griffin JW et al: Ataxic sensory neuropathy and dorsal root ganglionitis associated with Sjogren's syndrome. *Ann Neurol* 37: 304, 1990.
14. Klockgether T et al: Genes involved in hereditary ataxias. *Trends Neurosci* 21: 314, 1998.
15. Klockgether T et al: The natural history of degenerative ataxia—a retrospective study in 466 patients. *Brain* 121: 589, 1998.
16. Kusunoki S et al: Experimental sensory neuropathy induced by sensitization with ganglioside GD 1b. *Ann Neurol* 39: 424, 1996.
17. Manley GT et al: Hu antigens: reactivity with Hu antibodies, tumor expression, and major immunogenic sites. *Ann Neurol* 38: 102, 1995.
18. O'Hanlon GM et al: Anti-GM1 ganglioside antibodies cloned from autoimmune neuropathy patients show diverse binding patterns in the rodent nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 55: 184, 1996.
19. O'Leary CP et al: Autoimmune ataxic neuropathies (sensory ganglionopathies). *Curr Opin Neurol* 10: 366, 1997.
20. Riggs JE et al: Prospective nerve conduction studies in cisplatin therapy. *Ann Neurol* 23: 92, 1988.
21. Willison HJ et al: Acute ataxic neuropathy with cross-reactive antibodies to GD1b and GD3 gangliosides. *Neurol* 44: 2395, 1994.