

肌萎縮側索硬化症

楊智超

* 謝松蒼

肌萎縮側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis, 簡稱 ALS), 又名路一蓋里格氏病 (Lou Gehrig's disease), 乃因有一位美國著名的職業棒球選手罹患此病, 而以其名稱之。

ALS 是一種運動神經系統的退化性疾病, 為運動神經元疾病 (motor neuron disease)。運動神經元疾病有幾種亞型, 其中以 ALS 的上運動神經元與下運動神經元均會受侵犯, 臨床上主要的表現就是肌肉逐漸地萎縮與無力, 最後則因為呼吸衰竭而死亡。大部分的患者進展快速, 約有一半的病人在發病 3 至 4 年內死亡。ALS 的發生率約為 1-2/100,000, 患者中男性較女性多, 大部分的患者在 50 多歲發病, 不過在青春期末的任何年齡都可能發生。雖然在一百多年前著名的神經學專家 Charcot 已經描述了這個病, 然而為什麼運動神經細胞受到侵犯仍是一個未解的謎。多年來醫生對這種病幾乎是束手無策, 病人被診斷後也等於是坐以待斃。近 20 年來對於 ALS 的研究有了許多新的發現, 根據這些發現而形成了好幾種致病機轉的假說。根據這些假說有許多不同的藥被拿來嘗試, 雖然大部分的結果令人失望, 不過也有少數的治療為患者帶來了一線希望。美國食品藥物管理局在 1995 年核准了第一個治療 ALS 的藥品—riluzole。許多根據這些假說而設計的臨床試驗也陸續地展開。對付這個神秘而可怕疾病, 終於漸露曙光。

臨床症狀與診斷

ALS 的早期診斷在新的治療方法出現後就變得重要了。早期診斷除了可以讓患者能儘早接

臺大醫院神經部

臺大醫學院解剖學科

受治療外, 及早進入多方位的療程 (multi-discipline therapy) 對於患者及家屬的身心狀態也可提供較好的照顧。

目前 ALS 的診斷依舊是仰賴病史、神經學檢查以及一些生化及儀器的檢查, 並沒有一個特殊的標記可以做確定的診斷。運用的比較廣泛的診斷標準是由世界神經學聯盟 (World Federation of Neurology) 於 1990 年召集了一群專家在西班牙的 El Escorial 所訂的 (表 1)。上運動神經元 (upper motor neuron) 及下運動神經元 (lower motor neuron) 的症狀如 (表 2)。ALS 會侵犯到不同的區域 (包括延髓部、頸部、胸部、腰薦部)。以肢體無力為起始表現的佔八成, 以延髓症狀如口齒不清、吞嚥困難、流口水表現的佔二成。起始時的萎縮通常是没有症狀的, 不過漸漸地萎縮與無力會愈來愈厲害。有時在這些症狀出現前會有易抽筋及肌肉跳動的情形 (fascicula-

表 1: El Escorial ALS 診斷標準

ALS 的診斷必須要有

臨床、電生理或病理的下神經元病變徵象

臨床的上神經元病變徵象

病徵在同一區域惡化或擴展至其他區域

必須排除

可解釋臨床症狀的其他疾病之電生理異常

可解釋臨床症狀的其他疾病之影像異常

診斷分類

確定的 (definite): 三區域出現上運動神經元及下運動神經元症狀

很可能的 (probable): 上運動神經元及下運動神經元症狀在兩區域出現且上運動神經元症狀高於下運動神經元症狀

可能的 (possible): 上運動神經元及下運動神經元症狀在一區域出現或上運動神經元症狀在兩個或三個區域出現。

可懷疑的 (suspected): 下運動神經元症狀在兩個或三個區域出現

效。然而更多的臨床報告將會在近年內陸續出現，值得我們拭目以待。

5.神經絲 (neurofilaments) 理論

神經絲的作用可以維持細胞骨架的完整性。神經絲可因為其本身的基因突變或是外界的因素而導致功能異常，進而導致細胞內物質傳送的障礙或是其它功能的損傷。少數ALS患者被發現有高分子量神經絲蛋白的基因突變，也有人認為細胞因為穀胺酸毒性或不正常的鈣離子通道抗體會導致細胞內鈣離子的濃度上升及自由基的產生，進而造成神經絲的異常堆積，而引起細胞的損傷。

治 療

雖然根據上述的假說所提出的治療方法很多，然而目前為止真正上市的藥物只有 riluzole 而已。riluzole 也只能延緩疾病的進展，所以我們還是必須處理疾病所帶來的許多問題。美國神經學會的品質標準委員會 (The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology) 在 1999 年發表了處理 ALS 患者的準則 (推薦讀物⁷)。主要的重點在於：(1) 如何向患者告知診斷？(2) 如何處理症狀 (例如口水過多、假性延髓症狀 pseudobulbar sign)？(3) 如何補充營養？(4) 如何處理呼吸的問題？(5) 如何處理臨終的問題？照顧 ALS 的醫療人員及家屬如能參考這些處理的原則，患者的生活品質必能有所提升。

結 論

ALS 的研究在「腦的十年」(decade of the brain) 之間有了許多的進展，對於引起 ALS 的原因也形成了許多的假說。雖然許多根據這些假說設計的臨床試驗結果令人失望，不過

也有一些成果令人振奮。展望邁入兩千年的發展，ALS 的研究勢必會擴展至許多更新的領域，並朝著找出更有效的治療邁進。

推薦讀物

1. Bensimon G et al: A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 330: 585, 1994.
2. Barasio GD et al: A placebo-controlled trial of insulin-like growth factor-1 in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 51: 583-586, 1998.
3. Choi DW: Glutamate neurotoxicity and disease of the nervous system. *Neuron* 1: 623, 1988.
4. Glenn Smith R et al: Cytotoxicity of immunoglobulins from amyotrophic lateral sclerosis patients on a hybrid motorneuron cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 3393, 1994.
5. Gurney ME et al: Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu, Zn superoxide dismutase mutation. *Science* 264: 1772, 1994.
6. Masu Y et al: Disruption of the CNTF gene results in motor neuron degeneration. *Nature* 365: 27, 1993.
7. Miller RG et al: Care of the patients with ALS: Report of the quality standards subcommittee of the AAN. *Neurology* 52:1311, 1999.
8. Plaitakis A et al: Abnormal glutamate metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 22: 575, 1987.
9. Rosen DR et al: Mutation in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 362: 59, 1993.
10. Rothstein JD et al: Decreased glutamate transport by the brain and spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 326: 1464, 1992.
11. Sendtner M et al: Ciliary neurotrophic factor prevents degeneration of motor neurons in mouse mutant progressive motor neuronopathy. *Nature* 358: 502, 1992.
12. World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 124 (Suppl): 96, 1994.
13. Rosen D et al: Mutation in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 362: 59, 1993.

隙，進而作用在突觸後的受體上。當受體被活化後，鈉離子及鈣離子會進入細胞中，造成細胞的去極化。當這種激活的訊號持續較久時，去極化就會延長且過度。過度的去極化會導致離子與能量的失衡，觸動由鈣離子引發的細胞損傷。細胞損傷後其內容物會釋放出來，其中也含麩胺酸。麩胺酸又接連造成鄰近組織的損傷，造成一惡性循環。麩胺酸的激活毒性 (excitotoxicity) 在許多種的神經退化疾病可能扮演著重要的角色。ALS 的病人血漿中麩胺酸的濃度較高，腦脊髓液中麩胺酸及天門冬酸 (aspartate) 則比控制組高了 100% 至 200%。1992 年 Rothstein 等人發現 ALS 病人的腦及脊髓中的麩胺酸的吸收系統 (glutamate transporter) 有問題，這種系統能將突觸間隙中的麩胺酸及天門冬酸移除以中止其刺激作用。當麩胺酸的清除有問題時，其堆積會造成對神經元細胞的毒性。ALS 患者的腦脊髓液含有對培養的神經細胞產生毒性的成分。這些發現似乎指向麩胺酸的激活毒性是一種可能的致病機轉。被拿來做臨床試驗的麩胺酸拮抗劑包括 dextromethorphan, lamotrigine 及含支鏈之胺基酸 (branched-chain amino acid) 都無法顯示效果。Riluzole 是一種麩胺酸的拮抗劑，它可以減少麩胺酸引起的細胞激活毒性。其作用至少有三方面：(1) 抑制麩胺酸的釋放，(2) 阻斷 NMDA 接受體所媒介的反應，(3) 作用於電壓依賴型的鈉離子通道。Riluzole 的臨床試驗顯示出它有延緩病情的效果，目前也是唯一上市用來治療 ALS 的藥品。

2. 遺傳及過氧化物歧化酶

大約有 5-10% ALS 的患者是有家族遺傳的，1991 年 Siddique 等人報告，在一部分常染色體顯性遺傳的家族性 ALS (familial ALS, FALS) 患者，其基因異常位於染色體 21q 上。隨後發現突變是位於 Cu/Zn 過氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD1) 的基因上。此酶將有毒性的過氧化物轉成過氧化氫及氧。隨後的研究發現，家族性 ALS 的個案中約有五分之一有 SOD1 基因的突變。這意味著家族性 ALS 可能有二種以上不同的基因突變，SOD1 基因突變的老鼠也表現出類似 ALS 的病理變化。

SOD1 基因突變的結果可能導致：(1) 因為 SOD1 活性降低而導致有毒性過氧化物的堆積，(2) 變性的 SOD1 導致毒性。目前已有許多證據顯示後者可能是主要的原因，也就是說並不是酶的活性消失，而是由於功能增加導致細胞的毒性 (toxic gain of function)。對於非遺傳的 ALS，SOD 活性的分析則別有不同的報告，有人發現腦脊髓液中的 SOD 濃度降低，也有人發現紅血球及腦脊髓的 SOD 濃度沒有降低。假如自由基的理論在 ALS 的病因扮演一角色的話，那麼使用去除自由基的化合物就可以用來治療或預防 ALS 了。一種強效的自由基清除劑 acetylcysteine 曾被嘗試，但卻無法顯示出療效。自由基的理論至今仍無足夠的證據支持。

3. 自體免疫

關於自體免疫說主要是基於以下的觀察：(1) 自體免疫性運動神經元病變有動物模式，(2) 有人報告在脊髓及大腦運動皮質區有活化型 T 細胞及免疫球蛋白的堆積，(3) 許多 ALS 的患者可找到鈣離子通道的抗體，(4) 這些抗體可導致老鼠運動神經末梢功能異常。

另外讓人想到與自體免疫有關的證據來自有些 ALS 患者中有單株異常蛋白 (monoclonal protein)，淋巴系統增生疾病及一種 ganglioside 的抗體 GM1 的比例較高。然而 ALS 患者以 cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, cortisone，血漿透析及全身放射線照射等免疫治療效果多不佳，顯示大多數 ALS 患者的病理機轉與自體免疫之關連性甚小。

4. 神經滋養因子 (neurotrophic factors)

許多的神經滋養因子可能在運動神經元的發育及存活發揮重要的功能，例如睫狀節神經滋養因子 (ciliary neurotrophic factor, CNTF)、腦源神經滋養因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、類胰島素生長因子 I/II (insulin-like growth factor, IGF-I/II) 及纖維母細胞生長因子 (fibroblast growth factor)。雖然這些滋養因子或生長因子與 ALS 的關係並不明確，但仍有 CNTF 及 IGF-I 的臨床試驗。其中 CNTF 的臨床試驗則因為嚴重的副作用而宣告中止，最近發表的 IGF-I 報告也沒有顯示出療

表2：上運動神經元及下運動神經元症狀

上運動神經元症狀

精細度變差
肌力減退
痙攣
病態反射
彎曲痙攣
假性延髓徵象

下運動神經元症狀

肌力減退
肌肉萎縮
反射降低
肌肉顫動
易抽筋

tion)。上肢的症狀一般而言比下肢更容易被注意到，當四肢中的一肢出現症狀後，通常對側的肢體會接著出現，然後再擴展至其它的區域。眼球運動及大小便功能通常不受影響。患者通常也會注意到有易疲勞及體重減輕的現象。

從不同區域所檢查出來的症狀，又可區分出不同的診斷確定度。“確定ALS”(definite ALS)定義為在延髓部及兩個脊髓區域，或是在三個脊髓區域同時出現上運動神經元及下運動神經元的症狀。“很可能的ALS”(probable ALS)則定義為在兩個以上的區域出現上運動神經元及下運動神經元的症狀。雖然區域可以不同，但上運動神經元症狀出現的位置必須較高。“可能的ALS”(possible ALS)則是上運動神經元及下運動神經元症狀只在一區域出現，或是只有上運動神經元症狀在二個以上的區域出現，或是下運動神經元症狀高於上運動神經元症狀。“可懷疑的ALS”(suspected ALS)則定義為在兩個以上的區域出現下運動神經元症狀。區分不同的確定度對於各種研究而言是相當重要的，不過當面對病人時，使用這些不確定的名詞很可能會造成一些困擾。另外隨著病情的進展，診斷的確定度也會隨著改變。當臨床的症狀不完全符合時，肌電圖可能在還沒有出現症狀的肌肉偵測到異常，表示疾病影響的範圍比臨床上看到的要來得廣泛。假如診斷還無法確定時，隔三至六個月應該再詳細的檢查一次病人。最近的臨床試驗通常要求診斷“確定的”及“很可能的”層次的病人才可進入。

但是ALS早期的症狀常是局部的，要符合

“確定的”及“很可能的ALS”通常病情已是到了較嚴重的地步，另外也有人統計約有25%的患者終其一生並無法達到這樣的診斷層次。隨著種種治療的臨床試驗被提出，早期診斷出ALS就變的更重要了。其它診斷標準的修正版本也被提出來。有人提出至少在二個肢體出現下神經元症狀加上在一個區域(頭咽部、頸部、腰薦部)出現上運動神經元症狀的準則，不過下運動神經元部分必須要有肌電圖的佐證。

在神經生理學方面的檢查，廣泛的去神經(denervation)及再支配(reinnervation)的肌電圖變化可為診斷的佐證。在神經傳導速度方面，感覺神經傳導是正常的，運動神經傳導速度通常是正常或稍微變慢，如果出現了確定的傳導阻礙(conduction block)，則必須要考慮到一種多處運動神經病變(multifocal motor neuropathy)的可能性，由於這種情況可用一些免疫製劑來治療，區分出這種情況是很重要的。神經影像檢查也經常用在排除一些會造成類似ALS的情況。肌肉酵素(creatine kinase, CK)值在ALS可能升高，但通常不會高於1000 IU/L。通常ALS的診斷是不需要肌肉切片的，不過在一些診斷比較困難的情況下(例如包涵體肌炎 inclusion body myositis)，肌肉切片就有很大的幫助；如果肌肉呈現去神經後的變化，則更可以加強診斷的信心。

在其它的生化檢查方面，我們通常會安排血清蛋白質電離析及免疫固定(protein electrophoresis with immunofixation)，找找看是否有淋巴瘤或造血系統疾病的可能性。甲狀腺功能測試、維生素B12定量、梅毒血清檢查、Hexosaminidase A定量、甘迺迪病(Kennedy disease)的基因檢查則是要排除這些可能引起類似ALS症狀的可能性。

致病原因

到目前為止ALS的原因仍未明，不過有幾種主要的假說，而這些假說也形成治療的基礎。

1. 麩胺酸(glutamate)假說

麩胺酸是腦中最主要的激活性神經傳導物質，麩胺酸會從神經末梢釋放出來，經過突觸間