

急性神經根炎

謝松蒼

前言

急性神經根炎 (acute polyradiculoneuritis) 或稱格—巴氏症候群 (Guillain-Barré syndrome, GBS) 是描述在短時間 (通常是兩週內) 發生肢體無力甚或呼吸衰竭的運動神經病變。在一個世紀前,類似的表現就有 Landry 報告過,因肢體的無力是由下肢往上肢延伸,又稱蘭氏上升性癱瘓 (Landry's ascending paralysis), 早期對這一疾病僅只於症狀的描述,直到 1910 年代,才由 Guillain、Barré 及 Strohl 三位法國醫師綜合臨床表現與極重要的腦脊髓液表現—即細胞蛋白分離現象 (cytoalbuminologic dissociation), 而作出完整的描述,以後遂以格—巴氏症候群稱之。這一百年來,大約每二到三十年,在診斷、治療及研究上就有所突破 (表 1), 而使吾人對於這一疾病的認識亦有了很大的轉變,了解這些觀念的演變,恰似一部具體而微的醫學史,道出吾人對所多疾病的了解是與時俱變: (1) 臨床症狀的描述, (2) 診斷技術的確認, (3) 治療策略的改進, (4) 分子病理機轉的理解。

流行病毒

急性神經根炎的病理變化與臨床表現可能因人而異,但其流行病學資料在各地區則甚為固定,國際間幾項大規模的流行病學研究,都指出各地區的年發生率約為每十萬人口每年有 1~2 個病例,相當固定。因此若某地區或國家之發生率高於此值,應視為地方性流行病 (endemic), 則應該尋找有無特別的因子存在,及其相關性,如 1970 年代,在美國曾懷疑是否與豬型感冒疫苗有關。而中國大陸北方,則懷疑與曲狀桿菌 (Cam-

臺大醫學院解剖學科 臺大醫院神經部

表 1: 有關急性神經根炎觀念的演進

年代	重要發現
1890	完整的臨床症狀描述
1910	腦脊髓液變化
1950	動物研究模式: 實驗性過敏性神經炎
1960~70	急性脫髓鞘性神經炎: 病理及神經生理檢查
1980	血漿置換療法 免疫球蛋白
1990	急性軸索性運動神經病變

pylobacter jejuni) 感染有關。

病理變化

對於急性神經根炎病理研究的重大突破,乃是在 1950 年代,Adams 等人發展出急性神經根炎的動物模式,即實驗性過敏性神經炎 (experimental allergic neuritis, EAE)。這一模式是以牛之背根神經 (dorsal roots) 的髓鞘 (myelin sheath) 作為抗原,用以免疫實驗用大白兔或大鼠,在兩週內,這些實驗動物會發生急性四肢癱瘓,類似急性神經根炎的症狀,而言這些受犯動物的神經病理變化,則是發炎細胞的浸潤。1970 年以來,免疫學研究更進一步證明,以發生癱瘓動物的血清對另一動物施行被動轉輸 (passive transfer) 亦可以造成類似的症狀。這些研究提供了急性神經根炎是一種自體免疫神經疾患的最早期證據。有關急性神經根炎的病理變化,則一直到 1960 年代後期才有完整的報告。Asbury 發現因急性神經根炎而死亡的病患,其神經根有極為明顯的炎性細胞 (多為單核細胞, mononuclear cells 或淋巴球) 浸潤; 神經根“炎”的名稱由此而來。1970 年代以後,電子顯微鏡之應用於

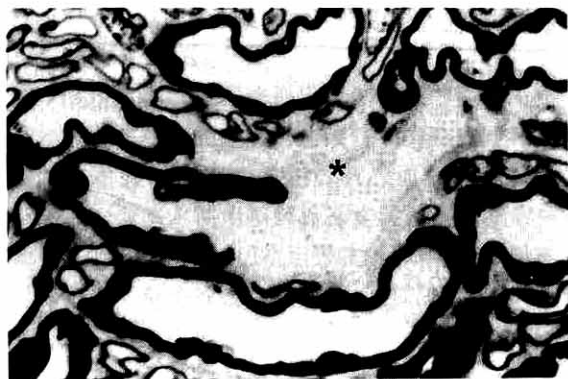


圖1：急性神經根炎之脫髓鞘型（AIDP）：*所示為一脫髓鞘之神經軸突，一部份仍為髓鞘所包被。

周邊神經標本檢查逐漸普遍，Prineas 等人發現，這些有神經根炎的神經有以下的變化：(1) 巨噬細胞吞噬髓鞘，(2) 髓鞘撕裂（myelin splitting）；意即原來層層緊密相接的髓鞘膜（myelin membrane）分開；(3) 軸突完整但缺少髓鞘或髓鞘極薄；這些變化意味這些神經發生了“脫髓鞘”（demyelination）的現象（圖1）。從此，急性神經根炎在臨床與病理有了一個完整的組合，因此急性神經根炎又名急性脫髓鞘性神經炎（acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, AIDP）。

臨床表現

急性神經根炎的臨床表現，依神經的受犯及程度而有不同。一般而言，以運動神經受犯最嚴重，感覺神經次之，自主神經的受犯較少被提及（但其臨床重要性可能因此被忽略）。

運動神經的受犯：常以四肢（特別是下肢）末端的肌肉無力開始，繼而侵犯近端肌肉；但亦有由近端肌肉開始的；依疾病的進行，可以犯及呼吸肌肉及顱神經所支配之肌肉，包括吞嚥、臉部表情以及眼球運動肌肉，病人可以出現呼吸困難、吞嚥障礙、臉肌麻痺以及複視等。與米費症候群相比，典型的急性神經根炎以侵犯顏面神經為最主要。（表2）為臺大醫院對急性神經根炎病患的症狀分析，所有患者皆有四肢肌力減退的現象，而約五分之一（26%）有顱神經受犯。其

表2：急性神經根炎的症狀表現

	臺大醫院(%)	Hughes等人(%)
四肢肌力減退	100	88
顱神經受犯	27	52
感覺神經症狀	47	65
使用呼吸器	20	14

臺大醫院的資料取自推薦讀物(14)，Hughes 等人的整理資料則摘自推薦讀物(12)。

中以呼吸肌肉受犯最嚴重；在有現代化的呼吸治療之前，呼吸衰竭常是急性神經根炎的死亡原因。

感覺神經的受犯：則以大直徑感覺神經的障礙為主，此等神經與本體感覺（proprioceptive sensations）有關，病人早期出現的症狀可以是非特異性的存在於肢體末端的麻、針刺感或痛感，隨著疾病演進，本體感覺的障礙次第出現，如平衡缺失及感覺共濟失調（sensory ataxia）。

自主神經的受犯：較少被提及，但可能是因被忽視，而非較少出現，其症狀包括心律不整、出汗異常、瞳孔收縮障礙、便秘、腹瀉、排尿困難等，這些症狀與肌肉無力及呼吸衰竭相比，容易被輕忽，但其重要性不容小覷；一部分急性神經根炎病人不明原因的猝死，可能是與自主神經障礙有關，特別是心律不整。

典型的臨床表現：急性神經根炎一般發生於成年人，男性略多於女性，並以中年以後為多，這可能與整個社會的老年化有關。典型的症狀是在幾天之內，手、腳發麻，由遠端往近延伸（亦可由近端往遠端延伸），在感覺症狀發生的同時或稍後，運動神經症狀隨即開始，在幾天之內，各部分肌肉次第受犯，疾病嚴重程度達到頂點（nadir）；一般而言，從發病到最嚴重的症狀出現，不超過兩週，約有三分之一的病人，發病前數週，可能有輕微感冒或腹瀉的病史，故急性神經根炎又名感染後神經炎（post-infectious neuritis）。在沒有積極治療以前，一部分（少於三分之一）的病患在半年到一年內可以好轉，其恢復通常不完全，日常行動仍有困難；但這些現象，自1980年代後期，因為有積極性的治療（以下會提及）以來，則完全改觀。

實驗室檢查及診斷準則

神經生理學：急性神經根炎自 Guillain 等醫師報告以來，多為臨床、病理的描述，自 1970 年代神經化學及生理學檢查的廣泛應用，為診斷提供了利器。急性神經根炎的典型病理變化是“脫髓鞘”，與此相對應的神經生理學變化是神經傳導減慢及傳導障礙，其表現包括：

1. F 波 (F-wave) 的潛時變長：F 波反應的是神經根 (近端神經) 的傳導。

2. 部分傳導障礙 (partial conduction block)：即由近端來刺激神經所得之動作電位振幅 (amplitude) 比遠端刺激所得為小。

3. 神經傳導速度中度減慢：與慢性脫髓鞘性神經炎 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP) 甚慢的神經傳導速度相比，急性神經根炎之神經傳導速度變化為中度變慢。

腦脊髓液檢查：急性神經根炎的兩大病理變化是炎性細胞浸潤與脫髓鞘現象。前者即表現於腦脊髓液，典型的變化是蛋白質含量增加，但細胞數正常，即所謂細胞蛋白分離現象；此與感染性腦膜炎有異，後者除蛋白質增加，細胞數亦增加。

診斷準則：在早期，急性神經根炎僅只於臨床症狀的描述，對於研究及臨床試驗諸多困難，故自 1980 年至 1990 年以降，依據前述的實驗室檢查結果，逐漸建立診斷準則，以供臨床應用，最近於 1990 年的修訂如下：

1. 臨床表現：急性四肢肌力減退 (四週之內，超過百分之五十的病患發生於兩週內) 合併有肌腱反射消失 (areflexia)。

2. 腦脊髓液：細胞數應小於 $10/\text{mm}^3$ ，而在症狀發生一週以後，腦脊髓液蛋白質濃度升高。

3. 神經傳導檢查：神經傳導變慢或阻斷之“脫髓鞘”變化。

鑑別診斷

臨床上，會發生急性四肢癱瘓，類似急性神經根炎的疾病頗多，在整個運動神經軸系 (motor neural axis) 之任何一個成員有了疾病，都可能產生類似的表現，這些疾病如 (表 3) 所列，一般而言，詳細的病史詢問、完整的神經生

表 3：急性神經根炎之鑑別診斷

中樞神經系統	腦幹症候群 (如 Locked-in syndrome)
	腦幹腦炎
運動神經元	小兒麻痺
	類小兒麻痺症候群
神經肌肉交接處	肌無力症
	肉毒桿菌中毒
肌肉疾病	急性肌肉病變 (如酒精性肌病變)
	高或低鉀血症
其他	血管炎
	紫質症

理學檢查、典型的腦脊髓液檢查結果，以及驗血排除電解質不平衡及肌肉疾病的可能性，診斷急性神經根炎並不困難。

免疫治療

急性神經根炎與實驗性過敏性神經炎的病理變化相近，因此免疫機轉在急性神經根炎的發生無疑扮演重要角色，基於此，1980 年代以來發展的免疫療法：類固醇，血漿置換療法 (plasma exchange, PE) 及靜脈輸注免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG，以下簡稱免疫球蛋白)，都曾用於急性神經根炎治療。已知是大量的類固醇對急性神經根炎不但無效，而且有害。血漿置換術及免疫球蛋白則有同等的效力。

血漿置換術：急性神經根炎的致病機轉存在於血液的自體抗體或是細胞素 (cytokine) 等誘發炎性反應的分子 (pro-inflammatory molecules)，因此除去這些分子應該可以回復神經的功能或抑制神經進一步的破壞。血漿置換術即是抽出血液，分離血球及血漿，再以白蛋白 (albumin) 或新鮮冷凍血漿 (fresh frozen plasma) 與紅血球混合，輸注回體內。一般置換總量為 $200\sim 250\text{mL}/\text{Kg}$ ，分成五次，隔天置換，因此一個療程約兩週。

免疫球蛋白：以免疫球蛋白治療自體免疫疾病的機轉複雜，可能包括抗特異型抗體 (anti-idiotypic antibody) 等，使用劑量為 $0.4\text{g}/\text{Kg}/$

Day，每天以靜脈緩緩輸注，連續五天，一個療程總劑量為 2g/Kg。

使用血漿置換療法與免疫球蛋白的副作用極微。前者需注意的是因為血液體積的改變，容易造成血壓過低或不穩，對於有心血管疾病或小孩，不太合適；使用新鮮冷凍血漿，有些患者會發生過敏，但通常可以抗組織胺(anti-histamine)使其消失。免疫球蛋白的使用，可能有發燒、頭痛或無菌性腦膜炎(aseptic meningitis)的症狀。一般而言，這些副作用的發生率極低，因此是極安全的治療。

經過國際間幾個大規模的包括對照組的隨機取樣雙盲試驗(randomized, double-blind, control trial)，得到以下的結論：

1. 血漿置換療法與免疫球蛋白有相同療效；二者合併使用效果並未更好

2. 血漿置換療法與免疫球蛋白之療效包括：

(1) 縮短病程：病人更早恢復到可以自由行動(ambulation)

(2) 後遺症減少：一年以後，有較多的病患自可以自由行動

3. 一旦有肌力減退或行動障礙，愈早使用血漿置換療法或免疫球蛋白，效果愈好。

目前，血漿置換療法與免疫球蛋白已成為急性神經根炎的標準治療，至於使用何種治療，常需加上其他考慮：醫院的設備、保險、經濟因素等。無論如何，經過這一百年的努力，急性神經根炎已從一原因不明，無法治療的癱瘓疾病變成一個可以治癒而且不留後遺症的神經疾患，這應算是神經科學進步的一大里程碑。

致病機轉

了解到急性神經根炎可以免疫方式誘發，而免疫療法可以使症狀緩解，這些提供了神經根炎是一種自體免疫疾病的證據。其可能的機轉包括體液免疫(humoral immunity)與細胞免疫(cellular immunity)的異常。而尋找自體免疫抗體(autoantibody)，特別是抗醣脂質(glycolipid)或神經節醣苷(ganglioside)的抗體，及與感染的關係，即成為研究的重點。

自體免疫抗體：神經軸突(axon)及其髓鞘

(myelin sheath)的重要成份之一是醣脂質，這些具有甚高之抗原性(antigenicity)，一旦軸突或髓鞘受到破壞，這些可以刺激淋巴球，形成抗體，破壞原來完整的神經軸突或髓鞘；另一個可能性是，當身體受到外來感染刺激所製造的抗體，可能對抗與這些外來病原體有類似三度空間結構的軸突或髓鞘分子，所謂分子相似學說(molecular mimicry)，因而攻擊這些軸突或髓鞘。目前廣泛研究的抗體包括 GM1、GD1a、GQ1b 等等；其中以 GM1 的研究最多，早期認為 CM1 與一些特定的神經病變有關，近期的研究，包括 Windenback 等在最近大規模的比較，指出 GM1 抗體的敏感(sensitivity)及專一性(specificity)都不夠好，可以作為神經病變的輔助檢查，但作為致病機轉的說明或是疾病的診斷工具，則嫌不足。其他的抗體，則可能有其專一性。如 GQ1b，與急性神經根炎的變異型，米費症候群(Millar Fisher syndrome)有關。

與感染的關係：有近三分之一的急性神經根炎病患，在神經症狀出現之前，曾有感染的症狀，通常呼吸道(類似感冒)或是消化道(腹瀉)。有一些病毒(如巨細胞病毒, cytomegalovirus, CMV)或細菌都曾被報告，但很少得到證實；最近的研究，發現有一部分與腸道的曲狀桿菌(Campylobacter jejuni)感染有關。曲狀桿菌是一種革蘭氏陰性菌，與幽門桿菌(Helicobacter pylori)同屬，故又名 Helicobacter jejuni。在中國大陸甚多的急性運動神經病變，以及世界其他地區的典型急性神經根炎，可以從急性病人的糞便培養出曲狀桿菌，而急性神經根炎患者血清之曲狀桿菌抗體也高於正常人。這些證據支持了一部分急性神經根炎與曲狀桿菌感染有關的學說。

至於曲狀桿菌何以導致急性神經根炎的機轉至今未明，以自急性神經根炎病患檢體分離出之曲狀桿菌，餵食雞隻，可以造成癱瘓，其病理變化與在人體所觀察到的類似。其次，在曲狀桿菌陽性的急性神經根炎患者，其抗醣脂抗體高於對照組，抗醣脂抗體雖無直接的致病意義，但可能意味著曲狀桿菌的某些成份，如脂多醣(lipopolysaccharide, LPS)，可能與神經結構類似，身體

對之所產生的抗體發生前述之分子相似現象，使神經遭到池魚之殃。

變異型

自從 Guillain 及 Asbury 等人有詳細的臨床及病理描述以來，急性神經根炎就與急性脫髓鞘性神經炎畫上等就 (GBS=AIDP)，事實上，百分之九十以上是如此。自 1960 年代以來，發現有幾種變異型在臨床表現或疾病進行過程與急性神經根炎類似，但其病理變化或致病機轉可能不同。

米費症候群 (Millar Fisher syndrome) 或簡稱費雪症候群 (Fisher syndrome)：典型的表現是 (1) 肌腱反射消失 (areflexia)，(2) 眼肌運動障礙 (ophthalmoplegia)，(3) 共濟不能 (ataxia)。這些症狀顯示的是周邊神經、顛神經及小腦平衡系統受犯；初看，與急性神經根炎的症候不同，但腦脊髓液的變化 (蛋白質升高) 以整個疾病的過程，則與急性神經根炎類似。因此米費症候群被認為是急性神經根炎的變異型 (急性神經根炎主要侵及週邊神經，而米費症候群主要犯及顛神經)。最近的研究發現米費症候群患者有高效價之 GQ1b 抗體，可能與致病機轉有關。

急性軸索性運動神經病變 (acute motor axonal neuropathy, AMAN)：典型急性神經根炎的病理及神經生理變化是髓鞘脫失。但自 1980 年代起，Feasby 發現有一部分臨床表現類似急性神經根炎的病患，其病理及神經生理表現並不符合髓鞘脫失的變化；相反的，這些變化與原始病灶在軸突的軸索退化 (axonal degeneration) 更接近 (圖 2)。大部分這種病例報告於中國大陸北方，但後來世界各地亦有報告，因此 McKhann 等人即以 AMAN 稱呼這種變異型。1990 年代初期，曾有學者質疑 AMAN 的存在，目前，則肯定這是急性神經根炎的一變異型，其致病機轉與神經傳導檢查的變化與 AIDP 勢必不同。

急性神經根炎的分類：對於急性神經根炎的完整看法與分類如 (表 4) 所示，最多的是急性脫髓鞘性神經炎，約占了百分之九十以上，另兩種已知的變異型是急性軸索性運動神經病變及米費症候群，總合不到百分之十。這樣的分類是就

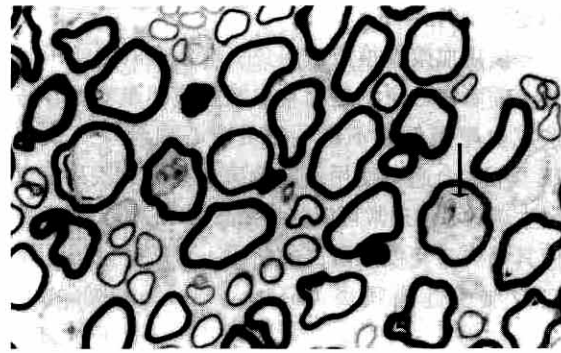


圖 2：急性軸索性運動神經病變 (AMAN)：所有的神經軸突仍有髓鞘包被，部分退化的神經軸突內含有巨噬細胞 (箭頭所示)。位於軸突旁空腔 (periaxonal space) 的巨噬細胞是本型急性神經根炎的特徵。

表 4：急性神經根炎之分類

急性神經根炎

急性脫髓鞘性神經炎 (AIDP)

急性軸索性運動神經病變 (AMAN)

米費症候群

目前已知的病理變化所做的；有可能有更多未知但罕見的變異型；將來比較正確的分類，應該是依據致病的自體抗體，如抗 GQ1b 病 (anti-GQ1b disease)。無論如何，整個分類系統的改變也反應了吾人對急性神經根炎有更多的了解，當然也有了更多的疑惑。

展 望

自從 Landry 描述急性神經根炎的臨床表現以來，對這一疾病的生理、病理、致病機轉及治療的觀念有很大的改變，從單一的疾病概念，到目前試圖以不同的抗體說明不同表現，急性神經根炎仍將是臨床醫師的腦力激盪，但以下的一些結論應是肯定的：

1. 免疫機轉的角色，如 (圖 3) 所示，對抗髓鞘自體抗體誘發一連串的免疫反應，造成髓鞘的破壞及臨床症狀。對於神經軸突的抗體可能遵循類似的致病途徑。

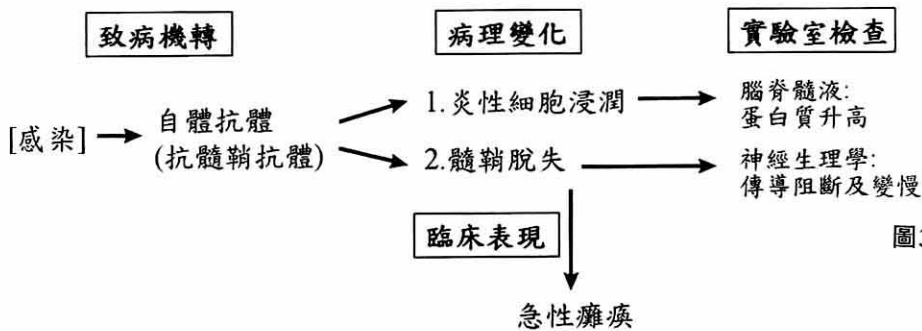


圖3：急性脫髓鞘性神經炎之致病機轉與臨床表現。

2. 免疫治療：血漿置換療法及免疫球蛋白是目前公認同等有效的治療，一旦診斷確認，應及早使用，減少後遺症。

3. 致病機轉的研究：對急性神經根炎致病機轉的研究是未來的重要方向，特別是與感染的關係，臨床表現型與自體抗體的相關性，解答這些問題，有助於吾人提供更特異的免疫療法。

推薦讀物

1. Asbury AK et al: The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis. *Medicine* 48: 173, 1969.
2. Asbury AK et al: Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 27 (Supp):S21, 1990.
3. Brown WF et al: Conduction block and denervation in Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain* 107: 219, 1984.
4. Dietrich G et al: Normal immunoglobulin-G(IgG) for therapeutic use (intravenous Ig) contains anti-idiotypic specificities against an immunodominant, disease-associated, cross-reactive idiotype of human anti-thyroglobulin autoantibodies. *J Clin Invest* 85: 620, 1990.
5. Feasby TE et al: An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain* 109: 1115, 1986.
6. French Cooperative Group on Plasma Exchange and Guillain-Barré Syndrome: Efficacy of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 22: 753, 1987.
7. Greenwood RJ et al: Controlled trial of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet* 1: 877, 1984.
8. Griffin JW et al: The Guillain-Barré syndrome at 75: The Campylobacter connection (editorial). *Ann Neurol* 34: 125, 1993.
9. Guillain-Barré Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurol* 35: 1096, 1985.
10. Guillain-Barré Syndrome Steroid Trial Group: Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 341: 586, 1993.
11. Hughes RAC: Guillain-Barré Syndrome. New

York: Springer-Verlag, 1990.

12. Hughes RAC et al: Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 2: 750, 1978.
13. Kimura J et al: F-wave conduction velocity in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 32: 524, 1975.
14. Lee MJ et al: Clinical and electrophysiological characteristics of inflammatory demyelinating neuropathies. *Acta Neurol Taiwan* 6: 283, 1997.
15. McCleod JG et al: Acute idiopathic polyneuritis. *J Neurol Sci* 27: 145, 1976.
16. McKhann GM et al: Acute motor axonal neuropathy: A frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann Neurol* 33: 333, 1993.
17. McKhann GM et al: Clinical and electrophysiological aspects of acute paralytic diseases of children and young adults in northern China. *Lancet* 338: 593, 1991.
18. McKhann GM et al: Plasmapheresis and Guillain-Barré syndrome: Analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis. *Ann Neurol* 23: 347, 1988.
19. McCleod JG et al: Acute idiopathic polyneuritis: A clinical and electrophysiological follow-up study. *J Neurol Sci* 27: 145, 1976.
20. Mishu B et al: The role of *Campylobacter jejuni* infection in the initiation of Guillain-Barré syndrome. *Clin Infect Dis* 17: 104, 1993.
21. Prineas JW: Acute idiopathic polyneuritis. An electron microscope study. *Lab Invest* 26: 133, 1972.
22. Prineas JW: Pathology of the Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 9 (Suppl): 6: 1981.
23. Sovilla JY et al: Guillain-Barré syndrome following *Campylobacter jejuni* enteritis—Report of 3 cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 148: 739, 1988.
24. Thomas PK: The Guillain-Barré syndrome: no longer a simple concept. *J Neurol* 239: 361, 1992.
25. Thornton CA et al: Plasma exchange and intravenous immunoglobulin treatment of neuromuscular disease. *Ann Neurol* 35: 260, 1994.
26. Van der Meche FGA et al: A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 326: 1123, 1992.