

遺傳性周邊神經病變

謝松蒼

前言

臨床表現

遺傳性運動及感覺神經病變 (hereditary motor and sensory neuropathy, HMSN)，又稱夏—馬—杜疾病 (Charcot-Marie-Tooth disease, 簡稱 CMT) 是所有遺傳性周邊神經病變 (hereditary neuropathies) 中最常見的，這一疾病自從一百多年以前由法國神經科醫師夏柯 (Jean Martin Charcot)，馬利 (Pierre Marie) 及英國神經科醫師杜斯 (Howard Henry Tooth) 描述以來，名稱上有很多改變，所反應的也正是吾人對於這一疾病的了解；廣義的說，遺傳性運動及感覺神經病變應該視為一症候群，所有發病於幼年期，而進展非常緩慢 (以十年或數年而言，才能見到神經學症狀有些許惡化) 的周邊神經病變。再加上家族史及臨床神經生理學檢查，可以診斷為這一疾病。

過去百年來，對這些疾病的研究僅止於症狀學的描述，命名及分類上亦與時俱進，代表著吾人對這些疾病了解的加深；在這些進步中，最顯著的是在五年前，因為基因選殖，而找到一個與遺傳性運動及感覺神經病變有關的基因，稱為週邊髓鞘蛋白-22 (peripheral myelin protein-22, PMP-22)，目前已知這一基因的變異與遺傳性運動及感覺神經病變中最常見的一個亞型有關，這一疾病稱為遺傳性運動及感覺神經病變第一 (甲) 型 (hereditary motor and sensory neuropathy type 1A, HMSN 1A) 或稱夏—馬—杜疾病第一 (甲) 型 (CMT 1A)。可以想見的是，這一疾病是相當多樣化的症候群，在相似的臨床表現下，其基因可能不同，因而可以再有一些附加的神經學症狀，而這樣構成的症狀組合可能就代表一個不同基因所致的特殊疾病。

典型的遺傳性運動及感覺神經病變以足部肌肉的萎縮開始，逐漸往近端肌肉延伸，尤其是膝蓋以下的腓群肌肉 (peroneal muscles) 萎縮最明顯，相對於大腿肌肉的較正常發育，下肢的外觀就像倒立的酒瓶 (reversed champagne-bottle)，因此本症的原始名稱就叫腓肌萎縮症候群 (peroneal muscular atrophy)；隨著疾病的進行，上肢手部的肌肉，包括魚際肌肉 (thenar muscles) 及手掌外側邊肌肉 (hypothenar muscles) 也有萎縮的現象。本病的發生通常開始於幼年期，但因造成的神經功能缺失不明顯，患者可以有好的代償及適應，因此表現出的可能只是走路姿勢較怪；腳尖先著地，步行時，膝蓋要提高自己的步態 (steppage gait)；較常問到的病史是：在學校上體育課時，跑不快，落在隊伍之後。因為疾病的進行非常緩慢，每十年的神經功能缺失指數 (neurologic disability score) 只有些微下降，年紀輕與年紀大的患者，症狀上並無重大差異。

遺傳性運動及感覺神經病變依其神經傳導檢查及病理分成二型；脫髓鞘型 (demyelinating type)，又稱為第一型 (HMSNI 或 CMT1) 及神經元退化型 (neuronal type)，又稱為第二型 (HMSN II 或 CMT2)。臨床上下二型的表現極為相似，脫髓鞘型及神經元型的主要差異如 (表 1) 所示。脫髓鞘型的發生較早，通常在十歲以前就可以注意到足部關節的異常，這些異常包括釘錘趾 (hammer toe) 及空凹足 (pes cavus)，主要是由病變起於幼年，足部的伸肌及屈肌發育不平衡，關節發育連帶受影響所致之畸形，釘錘趾是指腳趾之遠端趾關節 (distal interphalangeal joint) 過度彎曲類似釘錘，空凹足又稱高足弓

臺大醫學院解剖學科 臺大醫院神經部

表1：遺傳性運動及感覺神經病變第一型及第二型之比較

型別	第一型	第二型
別名	脫髓鞘型，肥厚型	神經元型，軸突型
發病年紀	較早（十歲以前）	略晚
病理變化	脫髓鞘	軸索消失
中樞神經系統異常	較少	略多
神經傳導速度	甚慢（ < 40 m/sec）	正常或略慢（ > 45 m/sec）
共同特點		
肌肉萎縮	手、足部遠端肌肉 膝蓋以下肌肉	手、足部遠端肌肉 膝蓋以下肌肉
關節異常	存在	存在
肌腱反射	消失	消失
感覺神經	功能略差	功能略差



圖1：遺傳性運動及感覺神經病變之足部變形：
釘錐趾及空凹足

（high-arched foot），如（圖1）所示。

最典型的病癥在於神經傳導速度，以上肢神經為例，正常人在 50 m/sec 以上，在脫髓鞘型患者，其速度會慢到 $10-20$ m/sec，且無論臨床上有無足部或手部關節異常，只要帶有基因（顯性遺傳），都有傳導速度減慢的現象，因為疾病的表現型可能有差異，一般定為上肢傳導速度小於 40 m/sec 者，即為可能帶基因者（carrier）。典型的脫髓鞘型神經傳導檢查結果如（圖2）。以測定正常人的上肢正中神經（median nerve）之運動神經傳導速度為例，在近端（手肘部分）及遠端（手腕部分）所測得的複合肌肉動作電位（compound muscle action potential, CAMP）

波形類似，神經傳導速度大於 50 m/sec；於脫髓鞘型患者，近端與遠端的波形類似，但神經傳導速度則僅有 30 m/sec，因此脫髓鞘型的神經傳導檢查特徵即為一致性神經傳導變慢（uniform conduction slowing），此與後天性脫髓鞘性神經病變（acquired demyelinating neuropathy），即慢性脫髓鞘性神經炎（chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP）（參見當代醫學 302 期）的神經傳導特徵大不相同，後者會有部分傳導阻斷（partial conduction blocking）的現象，如時間散亂（temporal dispersion）及近端複合肌肉動作電位振幅降低的現象。遺傳型與後天型脫髓鞘神經病變之神經傳導檢查特徵之比較如（表2），兩者的速度都會大幅變慢，且落在「脫髓鞘」範圍（demyelinating range），亦即都在正常值的 80% 以下，兩者的差別就在於一致性變慢或部分傳導阻斷。

脫髓鞘型遺傳性運動及感覺神經變的最終診斷，必需依賴周邊神經病理檢查；典型的病理變化有二：（1）局部脫髓鞘現象（segmental demyelination），及（2）洋蔥球（onion-bulb formation）。前者是因外包覆神經軸突的髓鞘脫失，後者則是因反覆的脫髓鞘（demyelination）及再髓鞘化（remyelination），使神經軸突的外圍有一圈同心圓排列的許氏細胞（Schwann cell），這種現象在橫切面下更顯著，常常整個神經束所見，皆是洋蔥球變化。因此脫髓鞘型又稱為肥厚型神經病變（hypertrophic neuropathy），有時這些肥厚的神經可以觸診而覺察，易觀察或觸診

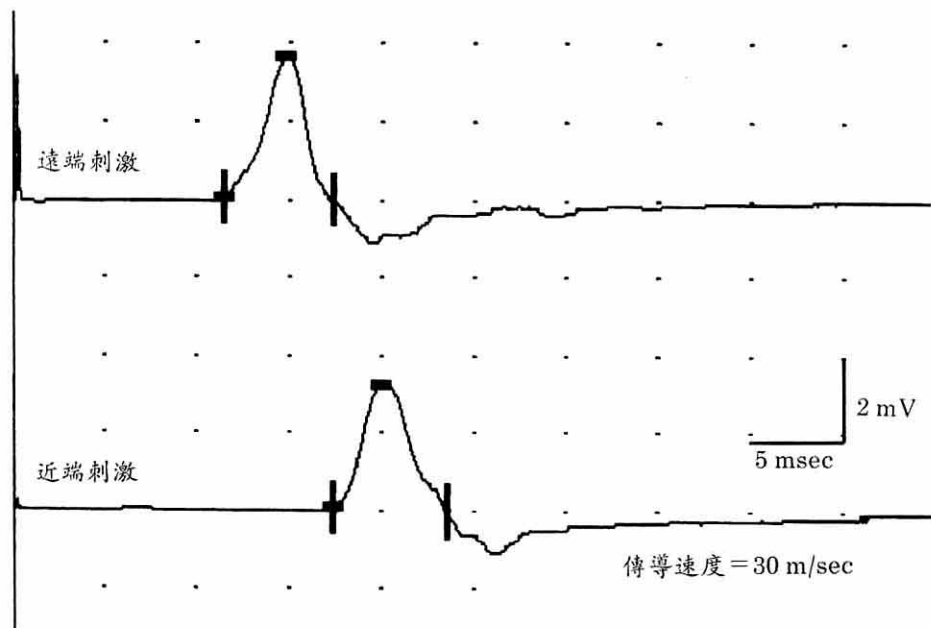


圖2：脫髓鞘型遺傳性運動及感覺神經病變之神經傳導檢查。

表2：脫髓鞘神經病變之神經傳導比較

	遺傳型	後天型
特徵	一致性減慢	部份傳導阻斷
傳導速度	變慢	變慢
時間散亂	少見	通常存在
近端/遠端振幅比	接近1	降低(通常小於60%)

到的有大耳神經(greater auricular nerve)，尺神經(ulnar nerve)，及總腓神經(common peroneal nerve)等，因此本型又稱肥厚型(hypertrophic type)，並不是個別軸突變粗，而是因為許氏細胞增生所致。

神經元型的發病年紀與脫髓鞘型相近或略晚，其臨床表現與脫髓鞘型相近，也是以手、足的遠端肌肉萎縮及無力為最主要，但明顯的神經功能缺失則少見，因為幼年期就已經發病年紀早，因此也常見有手、足部之關節異常；與脫髓鞘型的不同在於病理變化；因為是以神經元脫失為主，主要的病理特徵為運動神經元與感覺神經元的脫失以及運動正感覺神經軸突退化(axonal degeneration)，因此本型又稱為軸突型(axonal form)，神經生理學檢查則可見到神經傳導速度正常或輕微下降，以及複合肌肉神經動作電位的振幅大幅降低。神經元型的患者有時無感覺神經症

狀，臨床上與脊髓型肌肉失養症(spinal muscular atrophy, SMA)極為類似，脊髓型肌肉失養症目前認為是一運動神經元疾病(motor neuron disease)之亞型；因此二者的區別必須依靠神經傳導檢查，神經元型的遺傳性運動及感覺神經病變，其感覺神經動作電位(sensory action potential)會大幅降低振幅(amplitude)甚或消失，而脊髓肌肉失養症的感覺神經動作電位應該正常。

病理變化

診斷脫髓鞘型病變的最終證據在於神經切片的病理表現。於神經的撕裂檢查(teased-fiber analysis)，可以看到有些節段的髓鞘已經脫失(demyelination)，但有些則尚完整(圖3)。在神經的橫切片上，可以看到為數頗多的洋蔥球，洋蔥球所代表的是反覆的脫髓鞘及再髓鞘化，並非遺傳性神經病變所特有，所有脫髓鞘性神經病變，都會看到程度不等的洋蔥球(因為再髓鞘化是脫髓鞘神經的自發性復原機轉)。然而後天性的脫髓性神經病變通常時間短(不超過數年)，因此洋蔥球之出現頻率不高，而遺傳性神經病變則因疾病於出生時即開始進行，因此整個橫切面幾乎都是洋蔥球(圖4)，而且呈同心圓排列的許

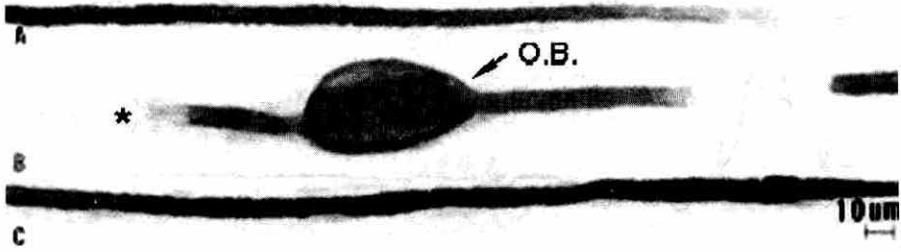


圖3：脫髓鞘型遺傳性運動及感覺神經病變之神經撕裂檢查：星號代表局部脫髓鞘之神經；O.B. 代表洋蔥球（取自推薦讀物3）。

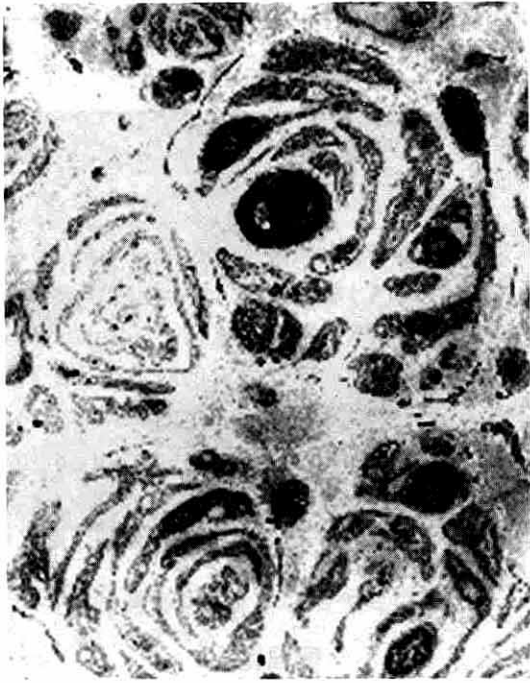


圖4：脫髓鞘型遺傳性運動及感覺神經病變之神經切片（橫切面）檢查：數個典型洋蔥球。

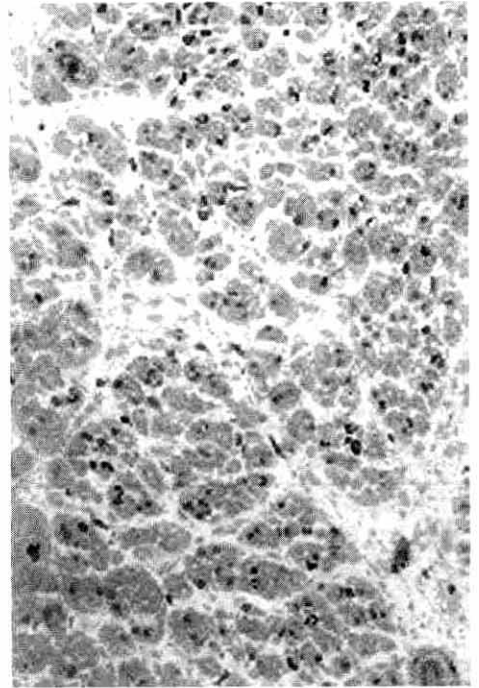


圖5：神經元型遺傳性運動及感覺神經病變之神經切片（橫切面）檢查：軸突退化，未見洋蔥球，僅見許氏細胞增生。

氏細胞更多，層數也多。在沒有基因診斷的資料下，病理學檢查結果是確認第一型的最好方法；如果下述已知的基因篩檢結果都是陰性，則神經病理檢查更是唯一的診斷工具。

對於第二型的遺傳性感覺及運動神經病變，周邊神經檢查的主要發現是軸索脫失，以及因此遺留下來的許氏細胞增生，但看不到洋蔥球的形成（圖5）。

遺傳性運動及感覺神經病變的遺傳分類

自從夏柯、馬利及杜斯三位神經科醫師報告這一疾病以來，文獻上多為對於症狀的描述，即「腓群肌肉萎縮症候群」，但大部份的學者也發現有些家族會有特異性的臨床症狀是其他家族所無，比如中樞神經的振顫（tremor），意味著不同家族的致病基因可能不同。在神經傳導檢查大

表3：遺傳性運動及感覺神經病變之分類

Dyck	McKusick	分類	備註
HMSN I, HMSN1	CMT 1	118210	第一型；脫髓鞘型；神經傳導極度變慢
HMSN 1A	CMT 1A	118210	第一(甲)型自體顯性遺傳：PMP-22
HMSM 1B	CMT 1B		第一(乙)型自體顯性遺傳：P0
HMSN II, HMSN 2	CMT 2		第二型；神經元型
HMSN 2A	CMT 2A	118210	自體顯性遺傳
HMSN 2B	CMT 2B	271120	自體顯性遺傳
HMSN III, HMSN 3	CMT 3	145922	第三型；嬰兒型
HMSN IV, HMSN 4		21440	Dejerine-Sotos disease (地-索病)
	CMT 4		Refsum disease (雷沉症候群)
HMSN V, HMSN 5	CMT 5		自體隱性遺傳*
		182700	伴有痙攣性下肢麻痺 (spastic paraplegia)
		275900	自體顯性 (Silver 症候群)
HMSN VI, HMSN 6	CMT 6		自體隱性 (Troyer 症候群)
HMSN VII, HMSN 7	CMT 7		伴有視神經萎縮
HMSN X1	CMT X1	302800	伴有色素性視網膜炎 (retinitis pigmentosa)
HMSN X2	CMT X2	302801	性連顯性 (connexin 32)
			性連隱性

*McKusick 之分類把所有自體隱性遺傳 (不考慮神經傳導檢查結果) 歸為夏-馬-杜疾病第四型 (CMT 4)

量應用於神經科疾病以後，Harding 及 Thomas 以神經傳導速度把遺傳性運動及感覺神經病變分成脫髓鞘型及神經元型是為濫觴；Dyck 進一步把某些家族特有的症狀獨立為一亞型，以便於分析、研究；依 Dyck 的分類，把本病稱為遺傳性運動及感覺神經病變 (HMSN)，這一分類除了顧及臨床表現，並兼及歷史及神經傳導檢查的結果；另一以遺傳表現為重心的分類，則由 McKusick 為之，McKusick 是一遺傳學泰斗，自 60 年代開始，即致力於遺傳疾病的分類，並給予各遺傳疾病一編號，這一資料庫稱為線上人類孟德爾遺傳資料庫 (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIN)，相當於所有人類遺傳疾病的型錄。McKusick 的分類除考慮了臨床表現，主要是考慮遺傳模式與發病年齡，而以夏-馬-杜疾病 (CMT) 稱之；Dyck 與 McKusick 的分類大致相同，只有少許差異，主要在於自體隱性的遺傳性運動及感覺神經病變，兩者的比較列於 (表3)。在 Dyck 的分類中，遺傳性運動及感覺神經病變第四型 (HMSN IV) 是因 phytanic acid 過量而犯及各系統的雷森症候群 (Refsum syndrome)。在 McKusick 的分類，則對自體隱性遺傳的夏-馬-杜疾病稱為第四型 (CMT

4)，因此有些自體隱性神經元型的遺傳性運動及感覺神經病變 (即 HMSN 2B) 以前可能會被歸類為 CMT 4，造成混淆；目前為了避免分類的混亂，在線上人類孟德爾遺傳資料庫已經把自體隱性遺傳模式的遺傳性運動及感覺神經病變稱為夏-馬-杜第四型 (CMT 4)，再依其特異的神經病理分為第四 (甲) 型，第四 (乙) 型等等。下面就各種亞型作簡要說明。

遺傳性運動及感覺神經病變第一 (甲) 型

過去五年來，有關遺傳性運動及感覺神經病變研究的最大進展，是找到本型的基因：周邊髓鞘蛋白-22。周邊髓鞘蛋白-22 是位於有髓鞘神經之髓鞘膜上的重要髓鞘蛋白 (myelin protein) 成份，其與第三型成長停滯基因 (growth-arrest gene 3, *gas3*) 是同源基因 (homologous gene)，因此發現其為遺傳性運動及感覺神經病變之致病基因，頗令人意外。周邊髓鞘蛋白-22 之基因位於第 17 對染色體短臂上，是一個跨膜蛋白質 (transmembrane protein)，位於髓鞘的緻密部分 (compact myelin)。對脫髓型遺傳性運動及感覺神經病變的病患及家屬作

大規模的遺傳篩檢，發現半數以上的病患在第 17 對染色體有重製(duplication)。而這一重製的區域，正是含有周邊髓鞘蛋白-22 基因的部分，意味著周邊髓鞘蛋白-22 的過量表達，是造成脫髓鞘遺傳性運動及感覺神經病變的原因之一，此稱基因劑量效應(gene-dosage effect)。因為不是全部患者都源自此一基因的異常，目前的分類就稱呼第 17 對染色體短臂(包含周邊髓鞘蛋白-22 的基因)有重製現象的遺傳性運動及感覺神經病變為遺傳性運動及感覺神經病變第一(甲)型，以後發現其他的致病基因，則以第一(乙)型等再加細分。

何以會造成第 17 對染色體短臂的重製？發現周邊髓鞘蛋白 22 與遺傳性運動及感覺神經病變第一(甲)型有關的 Chance 及 Lupski 的理論認為在行染色體分裂時，發生於同源染色體之互換重組(homologous recombination)若有不均等的基因交換(unequal crossing-over)，就有可能造成染色體重製；與這一理論相關的是，另一個第 17 對染色體可能因此造成缺失(deletion)；另外一個與周邊髓鞘蛋白-22 基因有關的疾病稱為遺傳性易受壓迫性周邊神經病變(hereditary neuropathy with liability to pressure palsies, HNPP)，其遺傳障礙正是含周邊髓鞘蛋白-22 基因之第 17 對染色體短臂的缺失。因此同一基因的過度表達(over-expression)或表達量不足(underexpression)會造成不同的表現型，對於遺傳疾病的研究提供了值得深思的課題。

最近的研究顯示，有部分遺傳性運動及感覺神經病變第一(甲)型並不是因為周邊髓鞘蛋白 22 基因的重製，而是因為該基因的点突變(point mutation)所致，這一結果指出了基因型與表現型的複雜關連性。

遺傳性運動及感覺神經病變 第一(甲)型之遺傳診斷

周邊髓鞘蛋白-22 基因的過度表達會導致第一(甲)型遺傳性運動及感覺神經變，應用此基因機轉於本型疾病的診斷對於優生保健，病人的照顧都有得大的幫忙。傳統的診斷方式是找到基

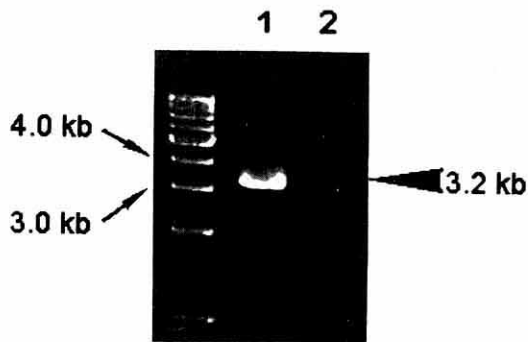


圖6：以聚合酵素鏈反應來診斷遺傳性運動及感覺神經病變第一(甲)型；左側為分子標記(molecular markers)；“1”為第一(甲)型患者；“2”為正常人。患者帶有一 3.2 kb 的異常片段。

因劑量的證據(亦即證明患者有染色體重製)，這一診斷步驟通常需經限制酵素反應(restriction enzyme)，南方轉漬(Southern blotting)，放射性雜交反應(hybridization)及密度計量(densitometry)，極為繁複。最近應用對於第 17 對同源染色體互換重組研究所得的結果，了解到互換重組容易發生在特定部位，稱為 CMT-REP 區(CMT-REP region)，在此位置，因為異常的互換重組，多數病患會產生異常片段(novel junctional fragment)，而這一片段可以使用聚合酵素鏈反應(polymerase chain reaction, PCR)來偵測，如(圖6)，因此本法是一個快速的篩檢方法，可用以快速診斷具有此一片段的患者；若不具有此片段，再以傳統的基因診斷方式檢測是否屬於第一(甲)型，若未發現有周邊髓鞘蛋白 22 基因的重製，則必須再進行突變分析(mutational analysis)，以找出有無周邊髓鞘蛋白 22 基因突變之可能。

遺傳性運動及感覺神經病變第一(乙)型

就在發現第一(甲)型與第十七對染色體上的周邊髓鞘蛋白-22 有密切相關之後，大規模的篩檢發現有部分的病人並無第十七對染色體短臂的重製(表4)。Hayasaka 等人進一步研究這些病人，發現其基因的異常在於髓鞘蛋白零

表4：遺傳性運動及感覺神經病變各種遺傳亞型之比例

亞型	家族數	比率(%)
第一型	39	61.9
第一(甲)型	38	60.3
第一(乙)型	1	1.6
第二型	14	22.2
性連顯性	10	15.9

取材自(推薦讀物7)

表5：遺傳性運動及感覺神經病變第一(甲)型與第一(乙)型之比較

	正中神經傳導速度 (m/sec)	尺神經傳導速度 (m/sec)
第一(甲)型		
平均值	20.6±4.9	19.0±5.4
範圍	11.0-32.0	10.0-35.0
第一(乙)型		
平均值	11.0±3.6	9.2±3.5
範圍	5.5-15.0	5.0-14.1
正常值		
範圍	40-65	40-65

取材自(推薦讀物1)

(myelin protein zero, MPZ)的突變。髓鞘蛋白零是一已知在周邊神經含是非常豐富的髓鞘蛋白,也位在髓鞘之緻密部份,過去已知這一髓鞘蛋白的抗體可以在實驗動物引發類似急性神經根炎(Guillain-Barré syndrome)的實驗性過敏性神經炎(experimental allergic neuritis, EAN);而今,髓鞘蛋白零的突變進一步證實這種髓鞘蛋白在維持髓鞘功能的完整有其重要性,這一亞型就命名為第一(乙)型。

臨床上,第一(乙)型與第一(甲)型的表現類似,也是一慢性長時期之末端肌肉萎縮及無力,下肢外觀亦有類似倒立酒瓶之表現及足關節畸型,不一樣的是:第一(乙)型的臨床症狀通常比大多數的第一(甲)型嚴重,神經傳導速度也較慢(表5)。Bird等人曾長期追蹤並分析這些家族,發現這些病患亦可能伴有近端肌肉萎縮及無力,而病患的脊髓病理檢查發現有脊髓後柱(posterior column)之神經脫失及脊髓前角運動神經元(anterior horn cell)之核體溶解

(chromatolysis)的證據,意味著這一疾病雖以周邊神經受傷為主,但中樞神經系統亦可能直接或間接受犯。

性連顯性型及運動感覺神經病變

極少數遺傳性運動及感覺神經病變的遺傳形式是性連顯性,其基因之異常於1993年由Fischbeck等人發現,是因接合素32(connexin 32)的突變所致。接合素(connexin)是構成隙接合(gap junction)的重要蛋白質,隙接合通常存在於如心肌細胞等,其功能在於使電衝動能迅速傳達於鄰近細胞之組織,研究最多的接合素43(connexin 43)廣泛存在於心肌細胞。接合素32存在非緻密區域的髓鞘(non-compact myelin),特別是在鄰近藍氏結的區域(paranodal region),其於周邊神經系統的真正功能仍不甚清楚,推測可能會影響離子通道(ion channels)而導致神經興奮性的改變。這一亞型以性連形遺傳及感覺運動神經病變(CMT X1)稱之。其臨床表現亦是慢性長時間末端肌肉萎縮及無力。神經傳導檢查顯示病人的神經傳導速度會下降,亦在脫髓鞘的範圍內,但不如脫髓鞘型的速度那麼慢,而有些病患的神經傳導速度則落在脫髓鞘型與神經元型之間,顯示接合素32的突變所造成的神經生理結果與周邊髓鞘蛋白22及髓鞘蛋白零的生理作用是不一樣的。

自體隱性型遺傳性運動及感覺神經病變

大多數的遺傳性運動及感覺神經病變是自體顯性遺傳模式,少數則為自體隱性遺傳模式,這些家族的臨床表現有很大的差異,最近的遺傳學研究也指出這不是單一疾病,因此必需針對個別家族作不同的基因分析,有一些家族的基因位置已經可以確定,尋找致病基因則是下一步努力的方向,對於這些致病基因的尋找,可以循位置選殖(positional cloning)或是候選基因(candidate gene)的方式進行。自體隱性的遺傳性運動及感覺神經病變,目前歸類為遺傳性運動及感覺神經病變第四型(CMT 4)。若有特殊的神經

病理表現，則再細分其亞型為(甲)，(乙)，(丙)等；目前已報告且有特徵的有。

遺傳性運動及感覺神經病變第四(甲)型(CMT 4A)：本病已知基因位於第八對染色體長臂(8q13-12.1)，其神經病理特徵為基底膜洋葱球。

遺傳性運動及感覺神經病變第四(乙)型(CMT 4B)：本病特徵為病人發病在十歲以內，除了遠端肌肉無力及萎縮等典型症狀外，同時伴有神經性聽覺喪失(sensorineural hearing loss)，其神經病理特徵為局部皺摺的髓鞘(focally folded myelin sheaths)，基因位於第十一對染色體長臂(11q23)。

遺傳性運動及感覺神經病變第四(丙)型(CMT 4C)：病人之臨床特徵與神經病理表現與自體隱性遺傳性運動及感覺神經病變無異，基因異常位於第5對染色體長臂(5q)。

可以想見的是，這些只是已知的染色體位置的家族；未來一定有更多的報告，而確認某一家族與現有文獻報告是否一樣，必須依賴詳細的臨床分析作基礎，找出是否有與已知文獻報告相似或不同的臨床特徵。

遺傳性運動及感覺神經病變 第二型的遺傳學研究

最近幾年對於第二型遺傳性運動及感覺神經病變的遺傳學研究非常積極，發現在遺傳學上這一型是極多樣化的(heterogenous)，而非單一疾病。對於第二型遺傳性運動及感覺神經病變的研究，目前已知有幾個亞型的可能基因所在的染色體。對於這些遺傳性運動及感覺神經病變的亞型再細分為遺傳性運動及感覺神經病變第二(甲)型(CMT 2A)，位於第一對染色體短臂上(1p35-p36)，遺傳性運動及感覺神經病變第二(乙)型(CMT 2B)的基因異常位於第三對染色體長臂(3q13-q22)，以及遺傳性運動及感覺神經病變第二(丁)型(CMT 2D)的基因異常位於第七對染色體短臂(7p14-p11.2)。將來由基因選殖而探知異常基因時，對於神經元或軸突退化的機轉可以提供更好的了解。較意外的是

最近由 Marrosu 在義大利所報告的一個第二型遺傳性運動及感覺神經病變的家族，其基因的異常在於髓鞘蛋白零的突變，第44個位置的胺基酸由絲胺酸(serine)變成苯胺基丙酸(phenylalanine)(Ser44Phe)。這一發現有兩重意義，首先，有一部分軸突退化與髓鞘病變有關，證實先前有關形成髓鞘的細胞，如許氏細胞可以影響軸突的功能；其次，分子遺傳學的進步，提供吾人一重要的訊息：有關基因型(genotype)與表現型(phenotype)的關連性可能比吾人現有了解的，更為複雜，如何釐清兩者的關係，因而可以對疾病的病態生理學與致病機轉提及治療策略提供進一步的資訊。

先天性髓鞘化不足症候群

遺傳性運動及感覺神經病變有一亞型，其發病年齡始於嬰兒，此病最早由地捷林(Joseph Jules Kejerine)及索達(J. Sottas)所報告，稱為先天性髓鞘化不足症候群(congenital hypomyelinating neuropathy)，又名為地-索症候群(Dejerine-Sottas syndrome, DSS)。本病的特徵是發病極早(3歲以前)，症狀(肌肉無力)在嬰幼兒期即非常嚴重，神經傳導檢查顯示嚴重程度的脫髓鞘變化，在基因研究發達之前，本病與脫髓鞘型遺傳性運動及感覺神經病變的主要區別在於發病年齡與病狀嚴重程度，故不論在 Dyck 或是 McKusick 的分類都獨立於脫髓鞘型運動及感覺神經病變之外，稱為第三型(HMSN 3或CMT 3)。最近的研究發現有一些地-索症候群患者是因周邊髓鞘蛋白22的突變所致，有些則是因為髓鞘蛋白零所致，這些新的遺傳學研究指出完全基於臨床表現的分類有所不足；同樣的表現型，可能肇因於不同的基因型。前述的遺傳性運動及感覺神經病變第一(甲)型及(乙)型有部分是因周邊髓鞘蛋白22及髓鞘蛋白零的點突變所致，這些結果顯示單以臨床表現(發病年齡)的分類，可能不足；而不同的基因突變，卻可以產生相似的臨床症狀。因此將來如何輔以遺傳資訊作進一步的分類，將是重要課題。

Roussy Levy syndrome (勞一雷症候群)

本症候群是由勞西 (Gustar Roussy) 及雷依 (Gabrielle Levy) 所報告之遺傳性運動及感覺神經病變併有肢體振顫 (tremor)。臨床上的表現與一般之遺傳性運動及感覺神經病變類似：末端肢體肌肉萎縮及無力，周邊神經病理學的檢查結果與遺傳性運動及感覺神經病變第一型類似，特點是有類似原發性振顫 (essential tremor) 的手抖。本病的基因仍不清楚，可能是兩個相聯基因 (linked genes) 所致，因家族及遺傳研究尚無法支持此種假說，目前以勞一雷症候群稱之，而歸類為遺傳性運動及感覺神經病變第一型併振顫。

伴隨其他症狀的遺傳性運動及感覺神經病變

目前已知基因異常的遺傳性運動及感覺神經病變仍屬有限，對於基因仍未知的疾病，命名及分類是一大難題；對於這些疾病，Dyck 及 McKusick 的分類原則：是找出周邊神經以外的臨床特徵，而獨立為一疾病。比如伴有痙攣性下肢麻痺 (spastic paraplegia)，稱為第五型 (HMSN 5 或 CMT 5)；伴有視神經萎縮 (optic atrophy)，稱為第七型 (HMSN 7 或 CMT7)。若只有單一家族的報告，尚未有 Dyck 及 McKusick 之分類者，則以附症狀描述，如遺傳性運動及感覺神經病變第二型併聲帶麻痺 (vocal cord palsy) 或遺傳性運動及感覺神經病變第一型併小腦萎縮 (cerebellar atrophy)。

診斷及治療原則

對於懷疑有遺傳性運動及感覺神經病變的患者，患者家屬 (父母或兄弟姊妹) 的臨床表現可以提供重要的資訊，一般而言，診斷不難，重要的是對患者的說明及治療原則。

一、因為大部份遺傳性運動及感覺神經病變的進展都很緩慢，使病患安心是最重要的原則；其次，也因為大部分患者的進展極慢，因此如果在短期內 (數月之間)，臨床症狀惡化極快，則必須尋找發生其他周邊神經病變的可能性。

二、對於少數患者已發生關節畸型或是腓神經麻痺 (peroneal nerve palsy) 致有異常步態者，對這些患者應建議施行關節固定術 (arthrodesis)，以避免因腳踝受傷而致骨折。

展 望

過去五年來是對於遺傳性運動及感覺神經病變了解最多的年代，因為基因異常的發現，吾人已能利用基因轉殖小鼠 (transgenic mice) 重製些人類疾病；在這些實驗動物模式上，正進行種種藥物或基因治療 (gene therapy)，這些無疑的為遺傳性運動神經病變患者提供了希望。

推薦讀物

1. Bird TD et al: Clinical and pathological phenotype of the original family with Charcot-Marie-Tooth type 1B: a 20-year study. *Ann Neurol* 41: 463, 1997.
2. Birouk N et al: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p11.2 duplication. Clinical and electrophysiological phenotype study and factors influencing disease severity in 119 cases. *Brain* 120: 813, 1997.
3. Dyck PJ et al: Hereditary motor and sensory neuropathy. Dyck PJ et al. eds. *Peripheral Neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company. p.1094, 1993.
4. England JD et al: Electrophysiological studies in the different genotypes of Charcot-Marie-Tooth disease. *Curr Opin Neurol* 9: 338, 1996.
5. Ganbardella A et al: Genetic heterogeneity in autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy with focally folded myelin sheaths (CMT4B). *Neurol* 50: 799, 1998.
6. Harding AE et al: The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 103: 259, 1980.
7. Ionasescu VV et al: Screening of dominantly inherited Charcot-Marie-Tooth neuropathies. *Muscle Nerve* 16: 1232, 1993.
8. Marrosu MG et al: Charcot-Marie-Tooth disease type 2 associated with mutation of the myelin protein zero gene. *Neurol* 50: 1397, 1998.
9. Nicholson G: Myelin gene dosage and mutation in the hereditary motor and sensory neuropathies: a review. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 58: 523, 1995.
10. Poropat RA et al: Determination of gene dosage at the PMP 22 and androgen receptor loci by quantitative PCR. *Clin Chemistry* 44: 724, 1998.
11. Suter U et al: Peripheral myelin protein 22: facts and hypotheses. *J Neurosci Res* 40: 145, 1995.