**遺傳性運動感覺神經病變 Charcot-Marie-Tooth Disease**

**2023-03-09**

遺傳性運動感覺神經病變 (Hereditary Motor Sensory Neuropathy)，又稱做Charcot- Marie-Tooth disease (CMT)是最常見的遺傳性周邊神經病變，它包含了一群致病基因不同但具有相似臨床症狀的疾病。 CMT最早時又稱為Peroneal type of progressive muscular atrophy，而第一次完整的病例報告描述是在西元1886年由法國的Jean-Martin

Charcot和Pierre Marie，以及英國的Howard Henry Tooth所發表，這三位專家的姓氏就是CMT病名的由來。

一，臨床症狀

CMT的發病年齡從剛出生到老年都有可能，但最常見到的是在兒童、青春期、及年輕成人時期。這類病患的周邊神經會緩慢逐漸地退化，通常由肢體遠端開始，因而所造成的症狀也是緩慢逐漸地發生。常常一開始的症狀是病患的腳掌變形，病患的足部足彎會變得很彎很高，少數人會變成平底足，這是因為腳掌內部肌肉萎縮，因而無法保持原本腳掌的型態。接著小腿的肌肉也會跟著萎縮，下肢肌肉的萎縮常會造成病患行走、跑步及平衡的問題，而病患常會跌倒扭傷足踝。當疾病更為進展時，許多病患需要柺杖或輪椅來幫助行動。隨著疾病的進行，通常在腳部肌肉萎縮無力後十年，手掌的肌肉也會萎 縮，造成病患寫字、拿筷子，手部精細活動的障礙。由於感覺神經也同時受損，有些病患也會感覺到肢體末端麻木或感覺喪失。感覺的缺失常發生在肢體的遠端，對疼痛、溫度、振動和本體感覺等不同型式感覺常有不同程度的損害。CMT病患的臨床症狀常發生得非常緩慢，在大部分的病患中，症狀開始的時間常是模糊無法回憶。雖然在所有CMT 病患中，仔細地神經學檢查能確定有感覺神經的損害，但只有一小部份病患會有主觀麻木、刺痛、燒灼等不舒服感覺。幾乎所有病患的肌腱反射都下降或消失。有些病患能在皮下觸摸到增大的神經，而顫抖及肌肉痙癴也可在部份病患身上發現。

二，疾病分類

CMT的分類一直在演變，反映了探索CMT致病基因的研究快速地進步。在傳統上，遺傳性運動感覺神經病變可藉由遺傳的型式、發病的年齡、以及電生理和病理的特徵來作初步的分類。一般可先大略分為脫髓鞘型或軸索病變型，當有了進一步詳細家族史和發病年齡資料就可進一步分類。第一型遺傳性運動感覺神經病變 (CMT1;MIM 118200)是在兒童期或之後發病的體顯性遺傳的脫髓鞘型神經病變。第二型遺傳性運動感覺神經病變

(CMT2)是體顯性或體隱性遺傳的軸索病變型神經病變。第三型遺傳性運動感覺神經病變(CMT3)，是一種在嬰幼兒時期發病，體顯性或體隱性遺傳的嚴重脫髓鞘型神經病變。第四型遺傳性運動感覺神經病變 (CMT4)是體隱性遺傳的脫髓鞘型神經病變。在臨床診斷病患時，神經傳導測試是區分脫髓鞘型或軸索病變型遺傳性運動感覺神經病變最方便有效的方法。目前學界所公認用來區分脫髓鞘型或是軸索病變型遺傳性運動感覺神經病變的電生理參數是正中神經運動神經傳導速度，正中神經運動神經傳導速度在脫髓鞘型遺傳性運動感覺神經病變的病患中常是低於38 m/s，而在軸索病變型遺傳性運動感覺神經病變的病患中常是高於38 m/s。另外有一群罕見的體顯性遺傳CMT，在同一家族內不同病患間正中神經運動神經傳導速度的變異可以橫跨38 m/s的界限，這類CMT的名稱是顯型中間型CMT (DI-CMT; Dominant intermediate CMT)。

現今CMT的分類趨勢是先以神經傳導速度分為脫髓鞘型、軸索病變型、或是顯型中間型

CMT，而後再以遺傳型式及致病基因來分類。在西方國家，CMT的盛行率是十萬分之20.1- 40，而CMT1則在每十萬人中有16.2- 30人。台灣目前並沒有CMT的盛行率資料。 近期的研究發現至少有80個不同的基因與各型CMT相關。以下我們將介紹在台灣常見的三種CMT亞型的致病基因及其分子致病機制。

三，常見的CMT的致病基因及分子致病機制

CMT1是最常見的CMT亞型，包含了一大群脫髓鞘型神經病變。CMT1病患腓神經病理檢查可見到髄鞘包裹的神經纖維顯著地減少和洋蔥樣變化(onion-bulb formation)，代表了廣泛性反複的脫髄鞘病變及不完全的髄鞘再生。CMT1可根據致病基因的不同而作進一步的分類，目前共有五種相關致病基因被發現。在所有亞型中，CMT1A型是最常見的，它是由於一段位於染色體17p11.2-12區域，長約一百五十萬鹼基對 (1.5Mb)且包含peripheral myelin protein 22 基因(*PMP22*)的DNA片段，發生重複所造成的。同一段

DNA片段的缺損可造成遺傳性壓力易感性神經病變(Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsy; HNPP)，值得注意的是HNPP的表現型並不屬於CMT1，而是以傾向發生在神經經常發生壓迫處的陣發性或反覆性的脫髄鞘性感覺和運動神經的單一神經或多神經病變。PMP22蛋白是一種細胞膜上的醣蛋白，占總髄鞘蛋白2-5%，它被認為與髓鞘的形成和維持有關。*PMP22*基因表現量的差異被推測是造成CMT1A及HNPP的原 因。雖然切確的病理機制不清楚，先前的研究顯示周邊神經內*PMP22* mRNA和蛋白的量在CMT1A病患中是升高的，而在HNPP的病患中是降低的。髓鞘中PMP22蛋白量的改變可能會造成髓鞘結構的不穩固。在表現出比正常多套*PMP22*基因的基因轉殖大鼠與小鼠中，都會發生類似在CMT1A病患身上的脫髓鞘性神經病變。

CMT1B型是由位於染色體1q22-q23區域的myelin protein zero基因 (*MPZ*)發生點突變或少數核苷酸缺損插入所造成。*MPZ*基因製造岀P0蛋白，它佔週邊神經髓鞘蛋白成份百分之五十以上，被認為具有中介許旺細胞（Schwann cell）細胞膜黏結與維持髓鞘緊密的功能。目前已超過一百一十種不同的*MPZ*突變在世界各地被發現

(<http://www.molgen.ua.ac.be/CMTmutations/Mutations>)。除了CMT1B，不同的*MPZ*突變有時可造成CMT2、CMT3、DI-CMT、或家族性類固醇反應性多發性神經病變(familial steroid responsive polyneuropathy)。*MPZ*基因突變的位置及種類與其相對應的臨床症候群有密切的關係。

P0蛋白是一個單一穿膜性蛋白（transmembrane protein），含有一個鹼性的細胞內單元，及一個醣化的細胞外區域。P0蛋白具有自我黏合特質的細胞外單元能與其對面細胞膜上的P0蛋白相黏合，而使髓鞘上兩細胞膜緊密黏合；同時，P0蛋白的細胞內鹼性單元也可與其相對的細胞膜內側負電性雙磷脂層因靜電力而相黏合。先前的研究已證明P0蛋白內胺基酸序列的改變可能阻礙許旺細胞細胞膜的自我黏合能力而造成脫髓鞘病變。除了自我黏合能力缺損外，P0蛋白在細胞內的輸送障礙也可能是某些*MPZ*基因突變的致病因素之一。先前研究發現部分*MPZ*基因突變會使P0蛋白無法運送至細胞膜而堆積在內質網及高基氏體，因而無法發揮其功能。P0蛋白對髓鞘的重要性也可在*MPZ*基因剔除的小鼠(P0 knockout mice)身上嚴重的脫髓鞘神經病變來證實。

此外，CMTX是一種性聯遺傳疾病，它與CMT1在臨床、病理、及電生理上各方面的表現都非常相似。它的致病基因是Connexin 32基因（*CX32*或*GJB1*）。Connexin 32蛋白質能形成gap junctions，而藉由此通道促進細胞間及細胞內不同區域代謝物質及離子的傳送。一個gap junction是由一對在分別在兩相鄰細胞膜上的connexon蛋白，在細胞膜外緊密吻合相接而形成。而每個connexon又由相同或相異的6個connexin單元體組合而成。*CX32*在許多組織中廣泛的表現，包括肝臟或胰臟。在週邊神經系統，*CX32*在藍氏結（node of Ranvier）附近的髓鞘上表現而形成gap junction以連接許旺細胞的細胞質皺折相鄰的兩細胞膜。之前的細胞實驗發現一些和CMTX相關的*CX32*突變，會使新生成的

*CX32*蛋白滯留在高基氏體內而無法到達細胞膜，因而無法正常生成gap junction。*CX32* 突變在CMT病患中所佔的比例僅次於*PMP22*基因重複。約有300種不同*CX32*突變已被報導，同時也有少數*CX32*的promoter region突變的病例被報導過

(<http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/Mutations>)。

根據目前世界各地的研究，雖然CMT1裏各亞型的比例在不同族群裏不甚相同，由

*PMP22*基因片段重複所造成的CMT1A都是最多的，其比例由31.2%到75%。 由*CX32*突變所造成的CMTX是第二多，其比例由6.3%到11.1%。 第三多是由*MPZ*突變所造成的

CMT1B，其比例由2.3%到9.4%。

四，CMT的治療

如同其他大部分的神經遺傳疾病，目前在臨床上，CMT並沒有明顯有效的治療方法，但最近的研究發現有兩種物質可能對CMT1A的治療有幫助，一是維生素C，而另一是許旺細胞重要的生長調控因子NT-3(Neurotrophin-3)。

Passage等學者利用基因轉殖的技術，發展CMT1A的小鼠模式來測試維生素C的療效。這些小鼠都會像常見的CMT1A病患一樣，*PMP22*的表現較正常情形大量。他們對2到4 個月大的CMT1A小鼠予以大劑量的維生素C (每日每公斤57毫克) 或是安慰劑來治療。結果發現接受維生素C治療的CMT1A小鼠比對照組小鼠有明顯較佳的運動能力，較長的壽命，以及較輕微的坐骨神經病理變化。進一步研究發現維生素C是藉由降低*PMP22*基因的表現來影響CMT1A的病情。高劑量維生素C用來治療CMT1A的Phase II及Phase III臨床試驗目前正在美國進行 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00484510>)。在2007年的美國神經學會年會中，加拿大學者Toth報告他們對12位CMT1A患者使用維生素C治療一年的經驗。所使用的劑量是每天5公克維生素C，在治療一年後，僅有6位病患能夠配合試驗規律地服用維生素C，而這6位病患不論是在臨床症狀上，或是電生理檢查的結 果，在治療前後都沒有明顯的進步。

Sahenk等學者在兩種CMT1A的小鼠模式中測試NT-3的療效。一種是移植CMT1A病患的腓神經片段，接至裸鼠的坐骨神經中生長，另一是帶*PMP22*點突變的Trembler-J老鼠。在兩種動物模式中，治療8週的NT-3都能促進軸突再生。之後，他們在8位CMT1A病患身上展開雙盲平行的NT-3臨床試驗，4位病患接受28週NT-3，4位病患接受28週的安慰劑。接受NT-3的病患，相較接受安慰劑組有較多的小髓鞘神經纖維再生，並有較好的功能性表現，當然這結果需要更進一步大規模研究來證實。

目前在臨床上，遺傳性運動感覺神經病變沒有切確治療的方法，但病患可藉由復健運動或輔具的幫助，來儘量維持肌肉力量及改善生活品質。遺傳性運動感覺神經病變

（ICD：356.1）在2006年的九月已經由行政院衛生署國民健康局公告列入罕見疾病名單。早期正確的診斷此疾病，可提供病患機會及早修飾生活型態，從而減少周邊神經的傷害，遲緩或避免殘障的發生，也能提供適當遺傳諮詢的依據，以及進一步相關研究的基礎。