



妥瑞氏症的新見解

高雄醫學大學附設中和紀念醫院小兒神經科研究 | 黃意評 醫師
高雄醫學大學附設醫院小兒科主治、小兒神經科主任 | 楊瑞成 醫師

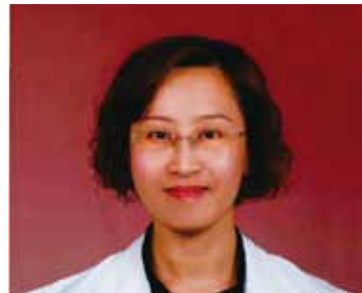


■ 前言

妥瑞氏症(Tourette syndrome；以下簡稱為TS)是於1885年由Georges Albert Édouard Brutus Gilles de la Tourette首先發表於英國Archives de Neurologie雜誌，如今已經過120餘年；然而，我們對於此病的了解還在進行中。事實上，我們對於臨床表現的描述，仍大部份沿用Tourette在1885年所發表的內容，相關的研究也直到1960年時期才逐漸受到重視。探討內容早期集中於定義學、流行病學，最近則較著重於藥物治療、手術或行為療法等，但對於基本的問題，如生理病理學，雖也有新的看法，但仍有待學者繼續努力。本文將以妥瑞氏症近年來相關的報導為依據，加以整理、撰寫，與各位前輩醫師分享。

■ 臨床表現

臨床上，妥瑞氏症可單獨表現為動作異常，也可表現成合併動作與精神異常。這廣範圍的臨床症狀曾使此病在文獻上被歸納在不同異常領域如：神經性動作、精神性，神經精神性、神經行為性甚至最近的神經發展性(neurodevelopmental)異常。臨床指標症狀就是Tics，它是一種突然的、快速的、重複性的、但非節律性(nonrhythmic)的動作(動作型 motor Tics)或聲音(聲語型 phonic or vocal Tics)。兩者均可再分類為單純與複雜型。單純型是指異常動作侷限在單一群肌肉的快速(如 clonic Tics: eye blinking; jerking of the head, neck or limbs; throat clearing; and grunting)或慢



黃意評 醫師

中國醫藥大學醫學系畢業
中國醫藥大學附設醫院實習醫師
彰化基督教醫院小兒部住院醫師
彰化基督教醫院小兒部總醫師
彰化基督教醫院小兒神經科研究醫師
台北榮民總醫院小兒神經科研究醫師
高雄醫學大學附設中和紀念醫院小兒神經科研究醫師
台灣小兒科專科醫師
台灣小兒神經科專科醫師



楊瑞成 醫師

學歷：
高雄醫學院醫學系醫學士
日本東京大學醫學部大學院醫學博士
經歷：
彰化基督教醫院小兒科住院醫師
東京大學附屬病院小兒科主治醫師
高雄醫學大學醫學系教授
高雄醫學大學附設醫院小兒科主治醫師、小兒神經科主任



速(如 dystonic and/or tonic Tics: blepharospasm and shoulder rotation)的不自主的抽動；複雜型則是指侵犯多群肌肉的協調性，可能又具企圖性的動作或聲音(如 bending, gyrating, echolalia, palilalia and coprolalia)。「說髒話」雖被認為是特色症狀之一，但發生率僅10-19%而已。有趣的是，異常動作之前常會先有一種奇特的局部感覺，稱為 premonitory urges，姑且翻譯成警告性的力量，也就是一種「非動不可」的感覺。如清喉嚨可以緩和病人「喉嚨有東西」的感覺。10歲以前的兒童也許不容易表達，但90%以上的青少年均有這種描述。

■ 診斷

根據 DSM IV-TR* 的診斷準則，妥瑞氏症是幾個以「不自主運動」為主要症狀的疾病之一，目前診斷須符合下列條件：

- 1 多樣的運動型 Tics(可含或不含一種聲音性 Tics)。
- 2 在18歲前發生。
- 3 自然症狀的嚴重性可能會起伏，症狀持續需長達一年以上。

另一方面須排除藥物引起或合併其他疾病，如中風、Huntington disease或病毒性腦炎後遺症等狀況。有時 Tics 也很難與舞蹈症(choreic)肌抽搦性動作(myoclonic movements)或常同運動(stereotypic)區分，但從「premonitory urges」或「暫時性壓抑」等特徵可幫忙鑑別！

■ 精神症共病

研究顯示，有高達50-90%的妥瑞氏病人會合併一種或多種不同程度的精神性疾病，其中最多的是過動及注意力不集中症候群(attention-deficit hyperactivity disorder；ADHD)及強迫症(obsessive-compulsive

disorder；OCD)；其他如焦慮(anxiety)、憂鬱(depression)、人格異常(personality disorders)、學習障礙(learning disability)、執行力降低(reduced executive function)、暴躁易怒(rage)等均有人報告與TS之間具共病現象。由數字看來，有報告指出55%的妥瑞氏症病人有ADHD；甚至有人推測TS、OCD和/或ADHD可能具有共同的病因。事實上妥瑞氏症合併OCD的病人常有所謂“just right”「追求完美」或「龜毛」的性格。

■ 病程

目前我們對TS的自然病程已十分熟悉，但病人之間其仍然存在許多多樣性，無法一語蔽之。一般而言，不自主運動常發生於4-6歲，然後逐漸嚴重直到10-12歲。運動性Tics常先發於聲語性Tics，單純性Tics也先於複雜性Tics。在青春期過後，往往嚴重性會減低，到成年早期大部分的Tics會消失；若在成年早期仍存在的Tics，除常常是由於兒童時期症狀的復發外，也有可能與其他因子，如：藥物、創傷、中風或腦部感染有關。TS在與精神性症狀共病時，特別是過動症，可能先發、同時或後發於Tics，這些共病症狀往往與Tics有相同的病程，但是例外也不少。另外有些精神性狀況，如情緒障礙或自傷性行為，卻又與Tics的嚴重性無關。

Tic的嚴重度及頻率會時好時壞，運動性Tics及聲語性Tics可單獨發生，且均似乎擁有各自的週期，約數星期至數個月；兩者均可發生在睡眠時期，但症狀會





較輕。某些情況會惡化症狀，如壓力、不安、疲倦等；相反的，從事一些需專注力的動作，如音樂演奏或運動競技時，會減輕Tics的動作甚至消失。另外，某些病人可以自我意志來壓抑動作，但是往往會有更嚴重的症狀再出現。

不管不自主運動本身或共病的精神症狀，其嚴重度因人而異。嚴重的異常動作可能會帶來疼痛，甚至受傷、失能；但有時共病的精神症狀比Tics更困擾，進而影響生活品質，包括課業、工作或人際關係。但整體而言，只有少於10%的病人需要治療。

■ 流行病學

過去認為病例不多，但是由於日漸被重視與診斷能力提升，使其罹病率有逐漸上升的趨勢。TS會發生在所有人種，但有學者發現在非洲部分地區僅有一半的發生率，原因不明。男生約是女生的3-4倍，也有學者報告說有高達24%的兒童在其孩童時期有過Tics。許多Population-based及community-based的研究曾報導每千人有1-30人罹病，但一般而言，0.3~0.8%是較被接受的數字。在美國，其CDCP(Center of Disease control and prevention)的報告每千位6~17歲學童約有3位曾罹患此病。在台灣有將近十萬名的妥瑞人，男女比例是9：1。

■ 基因及其他相關因子

由於臨床表現的多樣性，妥瑞氏症被認為可能有多種的病因，包含多種環境及生活因子。在過去，懷孕不同時期的吸煙、壓力、感染或自體免疫疾病等都曾被探討，但是至今並沒有定論。最近，基因的變異被認為是扮演重要的影響。在一個1980年所做的家族研究指出，當兩代親戚中有一人罹病，則其家族成員得妥瑞氏症的機會是一般人的

10~100倍；也有5~20倍機會會得Tics。在雙胞胎的研究也指出，同卵與異卵雙胞胎得病的機會分別為50~77%與10~23%，同卵雙胞是明顯的高。相似地，也有報告指出同卵雙胞同時出現妥瑞氏症的機會(concordance rate)是56%，而Tics則高達94%。

多世代的Segregation分析結果曾指出，妥瑞氏症可能是一種體染色體顯性遺傳，但後續的研究，Kurlan等人發現TS可能是一種更複雜的遺傳方式，稱為bilineal transmission，也就是說病人的家長可能有過Tics、OCD、ADHD，或是合併其中的數種症狀，這也更明確的顯示妥瑞氏症是種與基因多型性相關的疾病。

另外在基因連結分析的研究也發現有幾個基因，特別在2p23這個片斷；Candidate-gene studies也發現數個基因可能和此病有關，包括與多巴安及相關神經傳導物質有關的蛋白質，但這些發現均尚未定論。2005年，有學者指出靠近SLITRK1基因的一段基因反轉可能和妥瑞氏症有關；2010年也有學者指出在一妥瑞氏症的大家族中找到HDC gene的突變；也有報告指出exonic copy number variant也可能扮演角色。目前Genome-wide的研究技術正被使用在本疾病的基因診斷上，雖然目前尚未明朗，但藉由現代的基因生物技術，妥瑞氏症的基因基礎將可真相大白。

■ 病理生理學

妥瑞氏症的病理解剖和神經化學變化之基礎目前尚不清楚。然而，一些研究的證據顯示，基底核功能和結構的改變扮演了一定的角色。這些變化可能導致過濾或調節感覺動作電位的改變，進而產生Tics。神經病理學研究發現：妥瑞氏症患者者在caudate nucleus與putamen之間，其中間神經元





(GABAergic neurons)的數量比正常人減少達60%。同樣的，GABAergic neurons在globus pallidus中，其數量也是減少的。

妥瑞氏症患者的影像學研究：目前的發現是不一致的，有時甚至是相互矛盾的結果。例如，MRI顯示了caudate nucleus的體積顯著減少；而hippocampus、amygdala與thalamus的體積卻是增加。類似的研究也發現：妥瑞氏症患者的感覺和運動皮質區是較薄的。他們在完成指令來控制Tics的症狀時，功能性MRI在皮質、邊緣系統和基底核等處確實有變化。這些觀察也許可以說明腦部是如何受影響又如何作代償性的改變。

總體而言，妥瑞氏症患者表現出與神經影像學一致的變化包括：基底核的活性較低、運動和/或運動前區活性較高。且越來越多的證據顯示：基底核功能的改變，在病理生理學上扮演了一定的角色。另有案例報告發現：電刺激globus pallidus internal segment或thalamic nuclei，可以減少Tics的動作。這些機轉已應用在藥物治療上，如使用dopamine D2 receptor antagonists (haloperidol或pimozide)；或dopamine-depleting agents (tetrabenazine)，對於減輕妥瑞氏症的運動症狀，也是有效的。值得注意的是：針對其他神經傳導物質的藥物，包括noradrenergic、serotonergic、cholinergic、glutamatergic、GABAergic and cholinergic系統，也可以改善妥瑞氏症的症狀。

■ 治療

早期嘗試治療妥瑞氏症的方法：包括將水蛭吸附在皮膚上、降溫、靜電、水療、拉長脊柱、使用香草等，當然都是無效的。直至今日，妥瑞氏症仍無法被治癒，但有一些藥物、行為或手術治療是可以減輕Tics的症狀。重要的是，妥瑞氏症患者在運動功能

外，精神功能或心理層面的障礙，是需要多方面來處理的。一旦診斷確定後，應該要教育患者本人、父母和其他有關的人（例如，患者的老師、同學）多了解妥瑞氏症，有助於訂定對孩子的期望、及適當的治療策略。許多妥瑞氏症，尤其是那些只有輕微Tics的患者，藥物治療是沒有必要的。然而，對於那些有中度至嚴重的Tics或合併其他精神疾病的情形，雖然有藥物可治療，但不是全然有效果，且藥物的風險也比好處來的高。若能找到專業的諮詢、指導和心理治療是非常難得而有效的，其他教育專家和專業人士的幫忙，也有益於有學習障礙的兒童。目前有關行為和手術治療的研究也正如火如荼地進行著，並有望在未來成為可行的治療。因此，妥瑞氏症的治療是需要高度個人化，由醫療人員與照顧者為患者量身訂作治療策略的。目前的現況分述如下：

一、藥物治療 (Pharmacological therapy)

在1960和1970年代，研究人員發現dopamine D2 receptor blocker可以減少Tics。但這些藥物不是專為治療妥瑞氏症，而是為了治療其他疾病而開發的，例如：精神神經科（如精神分裂症）和非神經科（如高血壓）。Haloperidol和pimozide是目前唯一獲得FDA核准用來治療妥瑞氏症的藥物。

目前，臨床醫師在使用藥物，通常會遵循一定的順序。第一線的藥物為 α -Adrenergic agonists，如guanfacine及clonidine。有輕微Tics的患者，建議使用這兩種藥物，因為這類藥物的副作用較少。第二線治療藥物為抗精神病藥物，這被認為是最有效的藥物，然而，這類藥物常有嚴重的副作用。這類藥物又分類為典型或非典型抗精神病藥物，典型的藥物是dopamine D2 receptor antagonists（如haloperidol、pimozide及



fluphenazine)，而非典型抗精神病藥物包含 dopaminergic 和 serotonergic receptor antagonists (如 risperidone 及 aripiprazole)。非典型抗精神病藥物是優於典型精神病藥物的，其錐體外症狀和其他不良反應（如遲發性運動障礙）的風險較低，也較能改善行為方面的合併症。其他有效的藥物還有：benzodiazepines (如 clonazepam)、topiramate 和肉毒桿菌毒素注射到相關的肌肉群（例如，眼皮、頸部或喉部）等。一些病例報告指出：tetrabenazine 屬於 dopamine-depleting agents，也可以減少 Tics 嚴重程度，但仍需要雙盲研究，以確定其療效。

正如前面所提到的，造成病童更大的問題的往往是精神疾病等合併症，而不是 Tics 本身。因此，中樞神經興奮劑 (methylphenidate)、 α -adrenergic agonists (guanfacine 及 clonidine) 和 selective norepinephrine reuptake blocker (atomoxetine) 等均有被使用在妥瑞氏症合併有注意力不集中過動症的患者。以往認為「中樞神經興奮劑藥物可能會加重 Tics」的顧慮，都被進一步的研究結果否定了。認知行為治療、selective serotonin reuptake inhibitors (fluoxetine)、一些典型和非典型抗精神病藥物也都被用來治療有強迫症的瑞氏症患者，其療效仍有待確立。

二、行為療法 (Behavioral therapy)

長期以來是有一些行為治療方法被開發，但並沒有被深入探討其機轉。在過去的 5 年中，有關行為療法的研究，已有重大進展。有一項以妥瑞氏症或 chronic tic disorders 的兒童和青少年為研究對象的隨機對照試驗，comprehensive behavioral intervention for Tics (CBIT)——這個方法目前被廣泛使用來治療行為障礙，發現近 50% 的患者顯著減少 Tics 的嚴重程度。在這項研究中，行為治療

持續至少 6 個月，治療結束後，並沒有顯著的不良影響。

三、手術治療 (Surgical therapy)

對於那些有非常嚴重 Tics 且藥物無效的妥瑞氏症患者，一種名為腦深部電刺激 (deep brain stimulation; DBS) 的手術治療目前正在研究中。手術是在腦深部的區域植入電極電刺激，電刺激的位置從 globus pallidus internal segment、subthalamic nucleus、centromedian-parafascicular complex of the thalamus、nucleus accumbens 到 anterior limb of the internal capsule 都有人嘗試過；但包括病人的選擇、最佳的電刺激位置和設置等，目前尚未定論。因此，對於治療困難的妥瑞氏症患者，腦深部電刺激目前仍然是一個有潛力但尚未成熟的治療方法。

四、補充和替代療法 (Complementary and alternative therapies)

有些人聲稱：針灸、催眠術、膳食補充劑和/或順勢療法，對於 Tics 頻率和嚴重程度，能有不同程度的改善。雖然這些方法對於某些人來說可能是有幫助的，其有效性尚未得到大規模臨床試驗的證實。

■ 結論 (Conclusions)

遠在 125 年前，Gilles de la Tourette 整理了他的臨床觀察，發表了現在以他名字命名的這個疾病。由於相關的研究已逐漸被重視，目前我們對於臨床表現的定義、鑑別診斷、流行病學調查，以及在治療上都已有相當大的了解；不過，確切的病因和病理生理學機轉依然是未知的。對於許多患者，仍然缺乏安全、有效的治療。期待未來能夠找到合適的動物實驗，以開發更有效的藥物來控制這個疾病。■