

## Restless Legs Syndrome

Szu-Chia Lai and Rou-Shayn Chen

**Abstract-** The restless legs syndrome (RLS) is a common neurological disorder to take possession of increasing attention. RLS is characterized by an urge to move the legs, usually accompanied by uncomfortable or unpleasant sensations, that occurs or worsen at rest and is relieved by activity. The symptoms of RLS have a major impact on nocturnal sleep and daytime functions. The clinical diagnostic criteria were established and published in 2003 by International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). All four essential criteria must be met for a positive diagnosis. However, RLS encompassed an idiopathic form of genetic or unknown origin and secondary forms associated with many causes. Special awareness should be kept for differential diagnosis such as uremia, iron deficiency anemia, polyneuropathy, rheumatoid arthritis, and other neurodegenerative diseases. Polysomnography, actinography, L-dopa loading test, and suggested immobilization test (SIT) are helpful tools to reduce the diagnostic puzzle of false positive and false negative. Pathophysiological concepts of RLS are essentially based on the neuroimaging and neurophysiological data to assume a dysfunction of the dopaminergic system, possibly on the A11 neuron group localized in the hypothalamus. These neurons modulate spinal excitability and alter the sensory processing predominantly of leg afferents. Treatment may be closely linked to the dopaminergic system and iron metabolism. Dopaminergic stimulation with levodopa or dopamine agonists is the first choice in idiopathic restless legs syndrome, but the long-term adverse effect of augmentation should be carefully monitored.

**Key Words:** Restless legs syndrome, Periodic limb movement

From the Movement Disorders Section, Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital, Chang Gung University College of Medicine, Taiwan.

Received November 16, 2007. Revised November 30, 2007.

Accepted December 20, 2007.

Reprint requests and correspondence to: Rou-Shayn Chen, MD, Movement Disorders Section, Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital, No. 5, Fu-Hsing Street, Kweishan, Taoyuan, Taiwan.

E-mail: cerebrum@adm.cgmh.org.tw

# 肢體不寧症

賴思佳 陳柔賢

## 摘要

近年來肢體不寧症引發社會大眾與研究人員廣泛的注意。不僅因為它的高盛行率（特別是在西方世界）；更因為它有許多有趣特性，如：動靜變化與晨昏更迭對症狀的影響；以及它與其他疾病的高度相關性，如：週期性肢體抽動症或缺鐵性貧血的關係。

肢體不寧症是一種主觀的症狀，病人的腿部有一種難以抑制的內在衝動不斷地想要移動，經常同時伴隨著不舒服感覺。這樣的腿部不適感，會隨著靜止休息或刻意壓抑不動的時間增長而與時俱增，直到腿部移動才得以獲得緩解與釋放。此外，症狀晚上遠比白天嚴重。現今臨床診斷肢體不寧症依循的是於 2003 年在美國國家衛生院制定的診斷要素。針對這種臨床診斷奠基於病患主觀描述之疾病，我們有必要進一步深入了解，以避免錯誤的診斷。檢測血中鐵離子及攜鐵蛋白的濃度及血色素是必要的。診斷有疑問時可利用多頻道睡眠監測儀、活動踝錶、強迫靜止姿勢造成腿部不適感的測試、多巴胺藥物測試對症狀的改善反應，來幫助診斷。肢體不寧症的病理機轉，目前仍有許多不能明瞭之處，可能導因於腦幹區多巴胺系統功能不佳，致下行抑制徑路不足使得“上脊髓層抑制不良”腿部出現不正常的感覺與動作。文中亦針對近期基因研究與治療方面作介紹。

**關鍵字：**肢體不寧症，週期性肢體抽動症

*Acta Neurol Taiwan 2008;17:55-65*

## 引言

在醫學史上關於肢體不寧症最早的描述出現在 17 世紀，Thomas Willis 以拉丁文記載了相關症狀<sup>(1)</sup>

到了 19 世紀，Wittmaack 進一步認為這樣的症狀與焦慮症息息相關，並將此症候群命名為“Anxietas tibiarum”（意即焦慮的脛骨肌）<sup>(2)</sup>。直至 1945 年 Carl Ekbohm 才提出今日大家使用的辭彙“肢體不寧症

長庚醫院神經內科。

受文日期：2007 年 11 月 16 日。修改日期：2007 年 11 月 30 日。接受日期：2007 年 12 月 20 日。

通訊作者：陳柔賢醫師，長庚醫院神經內科，桃園縣龜山鄉復興街 5 號。

E-mail: cerebrum@adm.cgmh.org.tw

(Restless legs syndrome, 簡稱 RLS)” , 並清楚的界定這一個症候群的臨床徵狀<sup>(9)</sup>。1995 年, 國際肢體不寧症研究團隊, 整合紛亂的診斷標準, 共同發表關於診斷肢體不寧症的基本要素, 才使得診斷有所依循<sup>(4)</sup>。而後於 2003 年於美國國家衛生院制定修訂新版本 (表一), 其後許多研究者將其中的必要條件 (essential criteria) 列舉發展出“肢體不寧症問卷”並以此問卷為標準, 幫助臨床診斷<sup>(5)</sup>。當病人對問卷中的四個問題皆勾選“是”, 才能診斷為肢體不寧症。然而, 即使是如此公認的診斷標準也未臻完美, 它的敏感度 (Sensitivity) 與專一度 (specificity) 分別介於 82-97% 及 88-90%<sup>(6,7)</sup>。通常偽陽性的診斷來自於缺乏仔細的相關鑑別診斷, 只憑寬鬆認定的問卷結果, 造成屈打成招的結果。而偽陰性的診斷則來自於未明瞭問卷的中心精神, 而輕忽病人對肢體不寧症的非正式醫學語言<sup>(8)</sup>。不論是偽陽性或偽陰性的診斷, 都會影響日後肢體不寧症的診斷與研究結果, 進一步混淆我們對肢體不寧症的認識。因此, 針對這種臨床診斷奠基於病患主觀描述之疾病, 我們有必要進一步深入了解。

表一. 肢體不寧症之診斷要素<sup>(5)</sup>

必備要素 (Essential)	
E1.	腿部經常有一種難以抑制的內在衝動想要移動, 並時常會伴隨難以言喻的不舒服感覺。
E2.	“非動不可”的強烈需求與伴隨的不適感在靜止休息時, 如: 坐下、躺下, 會加重。
E3.	“非動不可”的強烈需求與伴隨的不適感在肢體活動後, 如: 走路或踢腿, 症狀得以獲得改善。
E4.	“非動不可”的強烈需求與伴隨的不適感在晚上症狀遠比白天嚴重。
支持要素 (Supportive)	
S1.	有肢體不寧症的家族史。
S2.	對多巴胺藥物的治療有明顯療效。
S3.	合併有週期性肢體抽動症 (Periodic limb movement disorder, PLMD)。
相關要素 (Associated)	
A1.	臨床病程各有不同, 但通常是一種緩慢進行性疾病。
A2.	時常導致睡眠障礙。
A3.	理學檢查正常。

## 臨床表現

肢體不寧症, 是一種主觀的症狀; 從字面上解釋就是一刻不得安寧的腿部症狀。病人常抱怨有一種難以抑制的內在衝動想要移動肢體, 通常是腿部, 88% 的病人同時會伴隨難以言喻的不舒服感覺<sup>(9)</sup>。這種不適感可能是麻、脹、緊、酸、癢、灼熱、或蟲爬感等<sup>(10)</sup>。“非動不可”的強烈需求與伴隨的不適感, 會隨著靜止休息或刻意壓抑不動的時間增長而與時俱增, 直到腿部移動才得以獲得緩解與釋放。因此, 以下三個情況會影響這些症狀的嚴重度: 1. 靜止休息時, 如: 坐下、躺下, 會加重。所謂的靜止休息包含身體上與精神上, 例如: 病人若打電腦或聊天時, 即使長時間坐著不動, 也不會出現症狀。2. 在肢體活動後, 如: 走路或踢腿, 症狀通常在極短的時間內 (一分鐘內) 得以獲得改善, 並且需要持續活動不可停歇, 以確保症狀不會再現。3. 晚上, 尤其是睡前, 症狀遠比白天嚴重。根據研究“非動不可”的強烈需求與不適感, 從晚上九點開始快速惡化, 至晚上十一點至凌晨三點達到頂峰, 而後漸漸退去, 早上六點幾近症狀解除<sup>(11,12)</sup>。

此外, 診斷要素中也包含了三個支持要素 (supportive feature): 1. 有肢體不寧症的家族史; 2. 對多巴胺藥物的治療有明顯療效; 3. 合併有週期性肢體抽動症 (Periodic limb movement disorder, PLMD)。同時它也提到, 肢體不寧症是一種緩慢進行性疾病, 並且時常導致睡眠障礙。

這些相關的臨床表徵與相關意義將在下文一一剖析。

## 盛行率

肢體不寧症在歐美一般大眾的盛行率約 5-10% 之間<sup>(13-15)</sup>, 但在亞洲地區的統計比例似乎較低 (土耳其: 3.19%; 日本: 1.5%; 新加坡: 0.6%)<sup>(1-18)</sup>。在一份台灣肢體不寧症盛行率初步統計, 我們與臨近國家相仿, 約 1.5%。女性的發生率大約是男性的兩倍<sup>(19)</sup>。隨著年齡的增加, 肢體不寧症的盛行率也隨之上

升<sup>(20)</sup>。值得注意的是，肢體不寧症似乎更容易在某些疾病族群中發生，稱為次發型肢體不寧症。

## 次發型肢體不寧症

肢體不寧症大致可以區分為原發型與續發型兩大類，和許多疾病的概念一樣，續發型在定義上是指：肢體不寧症的相關症狀，是因為其他的疾病所誘發的，或是和其他的疾病同時出現的，例如：缺鐵性貧血<sup>(21)</sup>、懷孕的女性<sup>(22)</sup>、洗腎患者<sup>(23)</sup>、神經退化性疾病如：帕金森病患<sup>(24)</sup>及小腦脊髓退化症<sup>(25)</sup>、與某些藥品的使用<sup>(2)</sup>等等。原發性與續發性肢體不寧症是否擁有不同的神經生理特質，目前尚未有定論。已知的是，這兩型患者的共同點是都與鐵離子的缺乏有關，特別是腦中的鐵離子代謝異常；而不同之處在於後者肢體不寧症的家族史較少且臨床嚴重度較高，雖然亦對藥物治療有明顯療效，但完全緩解症狀之比率較少<sup>(27)</sup>。

## 週期性肢體抽動症

週期性肢體抽動症是一種重覆的、不自主的、固定週期的腿部抽動，通常出現在睡眠中或休息時。常見的動作為足踝關節背屈（dorsiflexion）、腳的大腳趾背屈，有時合併膝關節和髖關節內彎。在國際睡眠疾病分類（ICSD 2）中針對週期性肢體抽動有嚴格的診斷規定<sup>(28)</sup>，以排除其他原因引起的腿部動作，如：翻身。週期性肢體抽動症的肌肉抽動，必須連續出現至少四次才符合基本要件，而這四次的肌肉收縮，每次收縮時間必須持續 0.5 至 5 秒，每次收縮之間必須間隔 5 至 90 秒。這樣的要求很難以肉眼判斷，故如果需要對肢體抽動定量，通常要輔以多頻道睡眠監測儀（Polysomnography, PSG）或活動踝錶（Actigraphy, PAM-RL）之測量。

週期性肢體抽動症與肢體不寧症的關係極為密切。不僅因為首次週期性肢體抽動就是在肢體不寧症患者身上被注意到<sup>(29)</sup>，更因為高達 80% 肢體不寧症患者同時有週期性肢體抽動的現象<sup>(30)</sup>。肢體不寧症

患者出現週期性肢體抽動遠比對照組高上許多。對照組中只有 36% 的人平均每小時出現週期性肢體抽動的次數大於五次（PLMI>5），肢體不寧症患者中卻有高達 84% 的人平均值高於此數<sup>(31)</sup>。研究顯示平均每小時出現週期性肢體抽動的次數與肢體不寧症症狀嚴重度呈現正相關<sup>(32)</sup>。此外，二者都一樣在白天活動或工作時不明顯，晚上睡前或靜止休息時才出現。這類病患常常病人不自知，而由枕邊人發現才到門診求診。於是有人把週期性肢體抽動症看成肢體不寧症的一種“動作型症狀”（motor symptom）二者的相伴相生，反映出人類感覺皮質與動作皮質之間交互連動與互相影響。

## 對睡眠與生活品質的影響

不論肢體不寧症是否合併週期性肢體抽動症，常對患者的睡眠與生活品質有明顯的影響。2004 年 REST 研究顯示 88% 的病人有某種程度的睡眠困擾，68% 抱怨失眠<sup>(33)</sup>。病人經常在晚間試圖放鬆入眠時出現症狀，導致病人無法入睡；即使病人睡著了，病患常常因為腿動而半夜醒來。這樣的睡眠障礙，尤其是嚴重度較高的病人，當然就反應在隔日整個白天精神不佳。他們的多頻道睡眠監測儀證實肢體不寧症病人的入眠時間（sleep latency）較長，睡眠總時數縮短，尤其是深層睡眠的時間，睡眠中斷次數增加，睡眠效率也低平均只有 60%<sup>(34)</sup>。

## 鑑別診斷

針對這種臨床診斷奠基於病患主觀描述之疾病，最重要的就是：尋找並排除許多可能引起類似肢體不寧症的相關疾病。既然腿部“非動不可”的需求與難以言喻的不適感，乃臨床上肢體不寧症病人最具體化的病症描述，舉凡會造成難以靜坐（restlessness）及腿部痠麻痛的疾病就應該列入鑑別診斷（表二），尤其腿部痠麻痛在神經科的門診特別常見，更需要特別小心鑑別。當中肢體不寧症最容易與其他疾病區分的特徵是：1. 不只腿部感覺痠麻，

表二. 肢體不寧症之鑑別診斷

肢體不寧症之鑑別診斷	E1a	E1b	E2	E3	E4	S1	S2	S3
難以靜坐 (restlessness)								
藥物引起之坐立難安 (akathisia)	◎	*	◎	*	*			◎
焦慮症	◎	*	◎	*	*		*	
與姿態性低血壓有關之坐立難安 (hypotensive akathisia)	◎		◎	◎	*			
習慣性緊張型抖腳	◎	*			*		*	
腿部痠麻痛								
周邊神經病變	*	◎	◎	*	*		*	*
腿部抽筋	*	◎		◎	◎			
久坐引發之肢體不適		◎		◎	*		*	*
間歇性跛行	*	◎	*	*	*		*	
關節病變	*	◎		*	*		*	*
Painful legs and moving toes		◎			*			

◎表示其他疾病與肢體不寧症診斷要素相似處；\*表示其他疾病明顯與肢體不寧症診斷要素不符合處；E1a: 腿部經常有一種難以抑制的內在衝動想要移動；E1b: 時常會伴隨難以言喻的不舒服感覺。

E2, E3, E4, S1, S2, S3 代號所代表的意義同表一。

還有種難以克制、一直想動的需求；2. 嚴重度隨著晨昏更迭而產生變化；3. 對多巴胺藥物的明顯療效。

大部分病人只要依循肢體不寧症的診斷要素，一一仔細的問診，便可獲得正確的鑑別診斷。但當僅憑臨床症狀診斷仍有疑問時，某些測量可以輔助正確診斷。例如：1. 多頻道睡眠監測儀 (Polysomnography, PSG)，它可同時錄影監測腦波、呼吸型態及腿動的情形，用來偵測週期性肢體抽動，並排除其他睡眠疾患引起的睡眠障礙及白天精神不佳，如睡眠呼吸中止症 (Sleep apnea syndrome) 或快速動眼睡眠行為障礙 (REM sleep behavior disorder)；2. 強迫靜止姿勢造成腿部不適感的測試 (Suggested immobilization test, SIT)，通常作法為在晚間九點請病人以 45 度半坐臥，要求病人腿部完全靜止不動 60 分鐘，同時請病人每 5 分鐘自己依症狀嚴重度評估 (Mean leg discomfort score 0-100 分)。這個檢查也能同時記錄清醒時的腿部週期性抽動次數 (PLMW index)，以觀察是否隨休息時間延長，腿部的不適感與抽動明顯快速增加<sup>(35)</sup>；3. 多巴胺藥物測試對症狀的改善反應 (L-DOPA test)，通常作法為在晚間九點給予病人 levodopa standard form 100mg，60-120 分鐘後，由病人自己評估症狀改善程度，以決定是否對

多巴胺藥物有明顯療效；也可合併強迫靜止姿勢造成腿部不適感的測試，以增加評估症狀改善的客觀性<sup>(36-38)</sup>。

## 檢 查

臨床上檢查多是用來排除許多可能引起類似肢體不寧症的相關疾病。針對疑似肢體不寧症個案，四個問題的肢體不寧症問卷表，仍然是最重要的診斷依據，目前尚無其他可取代的客觀檢查。另外，內含十個問題的肢體不寧症嚴重度問卷表 (International RLS severity scale, IRLS)，對病人的症狀與藥效的評估也相當有幫助<sup>(39)</sup>。神經傳導速度 (NCV) 與肌電圖 (EMG) 的檢查有助於鑑別周邊神經病變。此外，檢測血中血色素、鐵蛋白 (ferritin) 總鐵蛋白結合度 (total iron binding protein, TIBC) 及攜鐵蛋白飽合度 (transferrin saturation)，以確定是否為缺鐵性貧血應是必要的<sup>(40)</sup>。

## 基因相關研究

有關於肢體不寧症有明顯家族史的現象很早就被注意到，特別是年輕型患者。他們大多是顯性遺

表三. 肢體不寧症之藥物治療建議

建議步驟	常用藥物	一般劑量	可能之副作用
步驟一	Dopamine agonist		
	Pramipexole*	0.125 mg ~ 1 mg/day	嘔吐, 姿勢性低血壓
	Ropinirole*	0.24 mg ~ 4 mg/day	日間嗜睡, 失眠
	Pergolide*	0.1 mg ~ 0.5 mg/day	情緒躁動, 幻覺 症狀加強 (augmentation)
步驟二	Dopamine precursor		
	Sinemet†	100 mg ~ 200 mg/day	同上之 dopamine agonist
	Maldopa†	100 mg ~ 200 mg/day	症狀加強 (augmentation) 症狀反彈 (rebound)
步驟三	Benzodiazepines		
	Clonazepam*	0.5 mg ~ 2 mg/day	日間嗜睡,
	Temazepam*	15 mg ~ 30 mg/day	藥效遞減 (tolerance)
	Nitrazepam*	5 mg ~ 10 mg/day	
步驟四	Opiates		
	Oxycodone†	5 mg ~ 20 mg/day	便秘
	Codine*	15 mg ~ 120 mg/day	藥物依賴 (dependency) 藥效遞減 (tolerance)
步驟五	Antiepileptic drugs		
	Carbamazepine*	200 mg ~ 400 mg/day	肝腎功能
	Gabapentin*	100 mg ~ 1800 mg/day	日間嗜睡

\* usually prescribed at bed time; † usually prescribed at bed time and may repeat once during the night.

傳且具有高度外顯率 (penetrance)。發病年齡小於 40 歲的年輕型肢體不寧症患者, 約一半的病人可能發現家中至少有另一人有肢體不寧症的症狀, 這顯示肢體不寧症或許有遺傳性的可能。此外, 東西方盛行率的差異, 也暗示了或許與種族基因不同有關。這些年來針對肢體不寧症家族的連鎖研究 (linkage study) 找到了幾個可疑的基因位置 (locus), 包括 12q22、14q13、9q24、2q33、20p13、4q25、17p11, 然而真正的致病基因尚未被找到<sup>(41,42)</sup>。此外, 雖然可能肢體不寧症有遺傳性, 仍然有一大部分病人, 特別是晚發型, 未具有家族史, 再加上此症的高盛行率, 這或許提供了另一面的思考方向: 也許它是由許多基因來調控, 而非傳統單基因疾病。最近針對肢體不寧症病人大規模單核苷酸多態性 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) 之相關性研究 (association study) 找到一個在 6p12.2 上的 rs3923809 之對偶基因 (allele) A, 與週期性肢體抽動症之出現有明顯相關 (Odds ratio: 2.3)。攜帶對偶

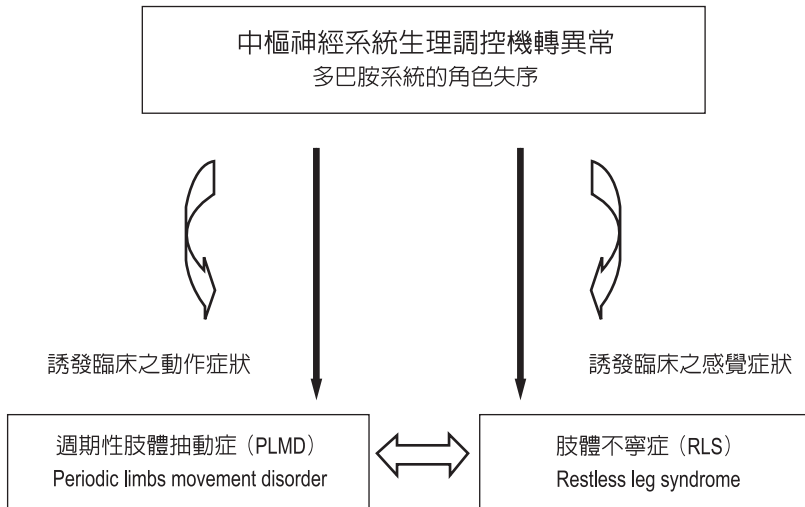
基因 A 的數目與週期性肢體抽動次數呈現正相關, 它也與血中攜鐵蛋白濃度呈現負相關。另一方面, 研究也顯示不同種族攜帶此對偶基因的比率不同, 這可能部分解釋肢體不寧症盛行率種族間的差異。這是第一個證實與肢體不寧症及週期性肢體抽動症相關的基因變異型 (gene variant)<sup>(43,44)</sup>。

## 病理生理學

關於肢體不寧症與週期性肢體抽動症的致病病理生理機轉, 目前學界仍莫衷一是, 尚有許多不能明瞭的關鍵之處! 許多的研究從不同的角度切入, 嘗試去解釋這一個“一體兩面”的疾病 (圖一); 但探究兩者的病理生理, 不能避免的必須同時對許多臨床觀察, 提出合理性的解說, 這些臨床現象包含了有:

(I) 感覺與動作之間的緊密聯結與交互作用: 感覺的不舒適誘發肢體的動作; 而肢體的動作回饋





圖一. 簡圖表示週期性肢體抽動症與肢體不寧症“一體兩面”的概念。

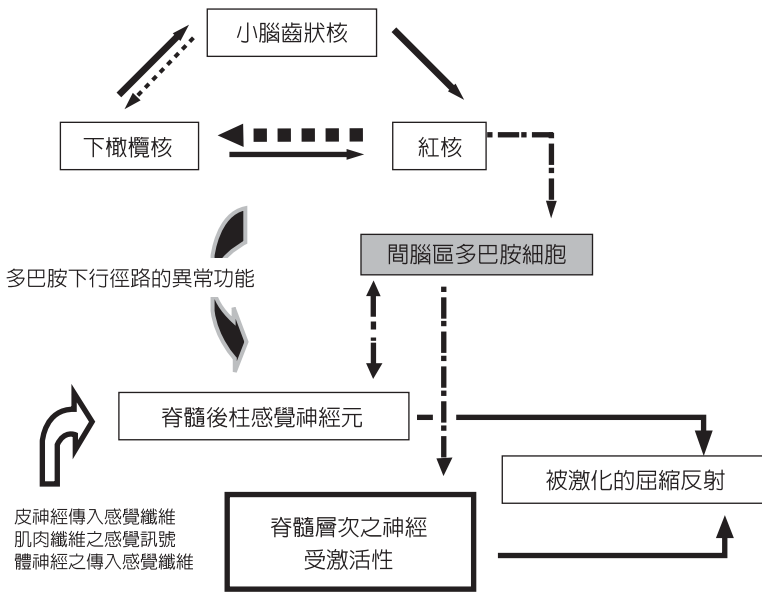
似的壓抑了不舒服的感覺。

- (II) 週期性肢體抽動症，在動作的特徵上具有極高的重複性：根據表面肌電圖的研究，肢體抽動症的肌肉收縮強度、收縮時間與收縮間隙，都落在固定的範圍內：代表肢體的動作可能和反射機制有關<sup>(45)</sup>。
- (III) 許多病患的臨床症狀對多巴胺類的藥物反應很好：代表多巴胺系統應該扮演著非常重要的角色。
- (IV) 有極高比例的病患有缺鐵性貧血的現象，而懷孕期的婦女有較高的罹病機率：代表鐵離子的代謝必然不能被忽略。
- (V) 研究報告指出，深度脊髓麻醉之後，會短暫性的發生類似週期性肢體抽動的現象<sup>(46)</sup>。

根據以上這些臨床觀察，我們認為肢體不寧症與週期性肢體抽動症的病理生理致病機轉可能符合一種“上脊髓層抑制不良”的模型 (supra-spinal dysinhibition model)，而這種抑制不良的現象，導因於多巴胺系統功能不佳，於是下行的抑制徑路不足以充分作用。而這些控制下行抑制徑路的多巴胺系統，最重要的區域在於腦幹區的紅核 (red nucleus) — 下橄欖核 (inferior oliva nucleus) — 小腦齒狀核 (dentate nucleus) 的回饋性聯結 (圖二)。我們分別說明這一個模組：

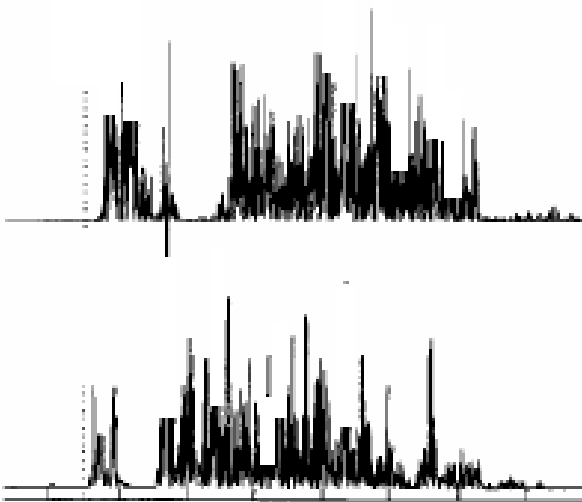
### 一、被增強反射活性的脊髓反射 (enhanced excitability of spinal flexor reflex)

衡諸週期性肢體抽動症的臨床症狀，重複收縮的前脛肌 (Tibialis anterior)，臨床表現和正常人對於突發性的疼痛的屈肌反射 (flexor reflex) 十分的類似；W. Bara-Jimenez 等學者於 2000 年發表的研究指出，週期性肢體抽動症的表面肌電圖記錄型態和正常的屈肌反射幾乎是一樣的 (spinal flexor reflex)，他們同時也發現在病患組，可以用比較低的刺激強度引起比較廣泛的屈肌反射 (如圖三之示意圖)<sup>(47)</sup>。Rijsman RM 等學者於 2005 年證實週期性肢體抽動症的病人，其 H- 反射的迴歸曲線 (H-reflex recovery curve) 明顯的較對照組差<sup>(48)</sup>。這些研究報告指出，肢體不寧症與週期性肢體抽動症的病患在脊髓層面 (spinal segment) 的反射活性是較容易被誘發的，而這樣過度容易被激化的現象，有兩種的可能來源：其一為脊髓層面本身的活性過強 (hyperexcitability of the spinal segment in flexor reflex) 或是脊髓上的下行抑制減少 (dysinhibition of the supraspinal segment descending command)<sup>(49)</sup>。而從脊髓麻醉之後，在很短的時間之內，就發生短暫性的肢體抽動的現象來推論，似乎是下行抑制命令減弱的可能性較高。



圖二. 肢體不寧症與週期性肢體抽動症的致病病理生理機轉示意圖。

-▶ 代表抑制性的神經傳導徑路與脈衝，▶ 代表興奮性的神經傳導徑路與脈衝，-...▶ 代表神經傳導徑路之間的連繫方向，但具體功能尚待釐清。此圖說明多巴胺下行徑路的異常功能導致屈縮反射被過度激化，而多巴胺功能的異常，和紅核不能抑制下橄欖核有關，也和 A11 區的多巴胺細胞功能異常有關。



圖三. 一位肢體不寧症伴隨有週期性肢體抽動症的病患，臨牀的表面肌電圖紀錄。上圖為屈縮反射，可清晰的看出兩個階段的肌肉收縮 (flexor reflex 1, and flexor reflex 2)；下圖為週期性肢體抽動，兩者的收縮情形極為類似。

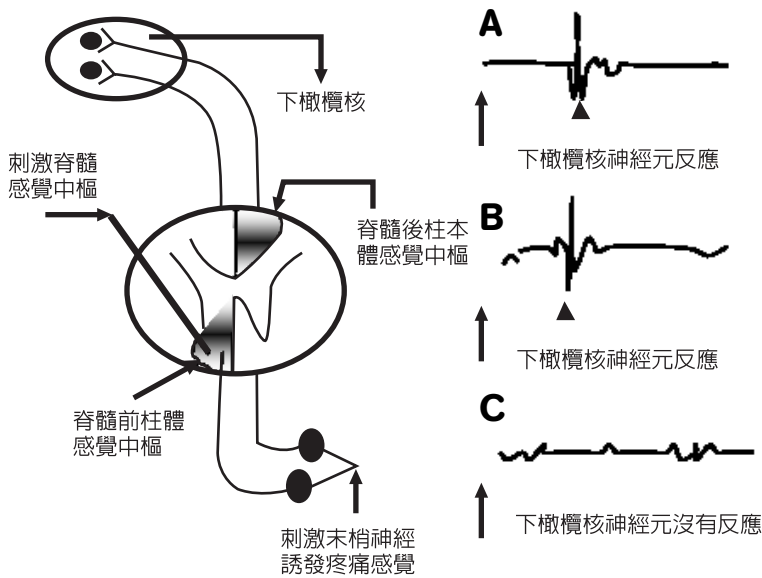
### 二、腦幹區多巴胺神經元之間的交互聯結作用；間腦多巴胺神經元－紅核－下橄欖核－小腦齒狀核間的交互作用

下橄欖核 (inferior olive) 的神經活性對於感覺的刺激非常敏感<sup>(51,52)</sup>。Trenkwalder C 等學者認為下橄

欖核或許扮演著“調控傳入性感覺訊號強弱”的閘門<sup>(50)</sup>；因為當實驗動物做主動性的動作時，下橄欖核的神經活性明顯減弱，也就是說：主動性的動作 (active movement) 可以抑制下橄欖核向中樞感覺神經系統傳遞許多異常感覺。這種現象和肢體不寧症的病患，利用一直動個不停來壓抑不舒服的感覺非常類似。Horn et al 等學者進一步發現：當刺激實驗貓的紅核 (Red nucleus) 時，下橄欖核對於末梢神經或脊髓感覺區的疼痛刺激，無法產生正常的神經細胞活動反應 (如圖四之示意圖)<sup>(53)</sup>。這一個實驗說明一個重要的現象：紅核 (Red nucleus) 適度的活性，可以抑制下橄欖核的神經脈衝，而進一步抑制許多不恰當或疼痛的感覺向中樞神經傳遞！

紅核的位置靠近中腦 (midbrain) 的 Ventral tegmentum，而 Ventral tegmentum 正是腦幹區的多巴胺細胞中樞 A11 的集散地！換句話說，如果此區域的多巴胺細胞功能異常，就有可能破壞了紅核細胞對下橄欖核的抑制功能，而使得下橄欖核向中樞傳遞過多的不舒服感覺訊號，於是患者便進一步的利用主動動作 (active movement) 來壓抑這些原本不該向中樞傳遞的感覺訊號。Ondo WG 等學者利用 6-hydroxydopamine 注射到老鼠的 A11 區域，破壞了這一區的多巴胺細胞之後，老鼠會被誘發產生類似肢





圖四. 圖左簡示動物實驗之解剖示意圖。圖右為模擬示意圖：(A) 刺激末梢神經疼痛感覺，誘發下橄欖核的神經反應，(B) 刺激脊髓感覺中樞，誘發下橄欖核的神經反應，(C) 先刺激紅核神經元後，再刺激脊髓感覺中樞，則不能誘發下橄欖核的神經反應。

體不寧症般的過度抽動，正足以進一步對此假說提出支持性的證據<sup>(54)</sup>。

### 三、鐵離子與多巴胺系統

許多肢體不寧症的病患，臨床上有缺鐵性貧血的現象，而許多關於鐵離子濃度的研究顯示出腦脊髓液中鐵離子的濃度和肢體不寧症的症狀呈現反比的現象<sup>(55)</sup>！鐵離子是合成多巴胺過程中很重要的一種輔酶，因此鐵離子的不足，可能導致多巴胺細胞的功能不良，而無法執行正常生理學上對於感覺傳入的抑制作用，這種現象可能符合了我們上一段落所提及的理論。在關於鐵離子的系列研究中，最值得注意的是雖然腦脊髓液中的鐵離子減少，導致了攜帶鐵離子所必需的 transferrin 蛋白質上升，但細胞膜上的 transferrin 接受器並沒有依照常理的作代償性的上升<sup>(55)</sup>；Connor J.R. 等學者進一步深入的研究此一現象，認為這些多巴胺細胞中的 iron regulatory protein (IRP-1) 含量減少，進一步的導致 transferrin receptor messenger RNA 的表現不足，於是 receptor 的功能不好，引起鐵離子無法內化 (internalization) 於細胞內，而使得細胞內的鐵離子不足以形成穩定而足夠的多巴胺<sup>(56)</sup>。

綜合言之，在尚未證實的諸多可能中，其中之

一也許是：可能因為鐵離子的內化 (internalization) 失調，而導致多巴胺細胞合成多巴胺的過程有所障礙，引起 Ventral tegmentum 區域的多巴胺細胞功能不佳，於是不能產生紅核—下橄欖核之間的交互抑制作用，遂造成許多傳入性的感覺訊號不能被抑制，這許多感覺訊號向中樞傳遞到間腦區域，再經由脊髓下行徑路，導引出異常的脊髓層面屈肌反射，而形成週期性肢體抽動症的現象。

### 治療

針對肢體不寧症，應努力尋找原因並針對症狀進行治療。患者應保持良好的心態和生活規律，以減少誘發和促進因素。平時應盡量減少咖啡、香煙、茶、酒等有刺激性和興奮性的嗜好；泡熱水，局部按摩，有利緩解症狀。對於服用抗憂鬱劑、抗過敏藥、促進腸胃蠕動製劑的患者，如有肢體不寧症的症狀，或許經過適當的調節可以使症狀慢慢緩解。缺鐵性貧血患者 (ferritin: <20 ng/ml; transferrin saturation, <20%) 或鐵質濃度偏低者 (20<ferritin <50 ng/ml)，應給予鐵劑補充。建議用法為每日三次 325 毫克 ferrous sulfate 併用 200 毫克維他命 C 治療後每三個月追蹤抽血直到 ferritin 大於 50 ng/ml。如

果以上這些措施不能改善症狀，應使用藥物來改善症狀。

在使用藥物之前，必須先了解病患症狀發作的頻率與對夜間睡眠及白天精神的影響，以決定是否需要固定規則服藥。治療肢體不寧症與週期性肢體抽動症的藥物包括：左多巴製劑（levodopa/carbidopa）、多巴胺接受體促動劑（requipnole、pramipexole、pergolide）、抗癲癇藥（gabapentin）、鎮靜劑（clonazepam、triazolam、zolpidem）、類鴉片（codeine、tramadol）等<sup>(57-60)</sup>。一般而言，多巴胺接受體促動劑目前被視為首選用藥，通常建議每晚睡前 2 小時服藥。不論使用何種藥物，皆應由低劑量開始，緩慢依需要向上調整。當病人合併有其他因素引起之失眠問題，鎮靜劑或許是好的選擇。若病人同時亦有周邊神經病變、或肢體不寧症症狀主要是疼痛，可以 gabapentin，甚至低劑量的類鴉片製劑，緩解不適。雖然左多巴胺製劑治療反應極佳，但容易在長期固定使用後出現“症狀強化”（augmentation）的現象<sup>(61)</sup>。所謂的症狀強化，即症狀每日出現的時間提前、或症狀嚴重度增加、或症狀影響到其他身體部位。少許病人使用單一藥物無法減輕症狀，可考慮換一類用藥、或者合併兩類藥品。若症狀持續惡化，應給予減藥甚至停藥（drug holiday）以避免 augmentation 現象，並重新審視診斷是否正確。

充分認識肢體不寧症不僅可以幫助病人減輕不適，其有趣的神經生理機轉，更可以提供我們對感覺與動作迴路間的交互聯結有更深一層的了解。

## REFERENCES

- Willis T. De anima brutorum. London: Wells and Scot; 1672.
- Wittmaack T. Lehrbuch der Nervenkrankheiten. I. Pathologie und Therapie der Sensibilitat-Neuro-sen. Leipzig, Germany, E. Schfer, 1861.
- Ekbom K. Restless legs: a clinical study. Acta Med Scand 1945;158(suppl):1-123.
- Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome, The International Restless Legs Syndrome Study Group. Mov Disord 1995;10:634-42.
- Allen RP, Picchietti D, Hening WA, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Sleep Med 2003;4:101-19.
- Hening WA, Allen RP, Thanner S, et al. The Johns Hopkins telephone diagnostic interview for the restless legs syndrome: preliminary investigation for validation in a multi-center patient and control population. Sleep Med 2003;4:137-41.
- Nichols DA, Kushida CA, Allen RP, et al. Validation of RLS diagnostic questions in a primary care practice. Sleep 2003;26:A346.
- Benes H, Walters AS, Allen RP, et al. Definition of restless legs syndrome, how to diagnose it, and how to differentiate it from RLS mimics. Mov Disord (Epub ahead).
- Hening W, Walters AS, Allen RP, et al. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. Sleep Med 2004;5:237-46.
- Walters AS, Hickey K, Maltzman J, et al. A questionnaire of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. Neurology 1996;46:92-5.
- Hening WA, Walters AS, Wagner M, et al. Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome. Sleep. 1999;22:901-12.
- Allen RP, Dean T, Earley CJ. Effects of rest-duration, time-of-day and their interaction on periodic leg movements while awake in restless legs syndrome. Sleep Med 2005;6:429-34.
- Phillips B, Young T, Finn L, et al. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. Arch Intern Med 2000;160:2137-41.
- Hogl B, Kiechl S, Willeit J, et al. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. Neurology 2005;64:1920-4.
- Zucconi M, Ferini-Strambi L. Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. Sleep Med 2004;5:293-9.
- Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, et al. Unexpectedly low

- prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003;61:1562-9.
17. Kageyama T, Kabuto M, Nitta H, et al. Prevalences of periodic limb movement-like and restless legs-like symptoms among Japanese adults. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 54:296-8.
  18. Tan EK, Seah A, See SJ, et al. Restless legs syndrome in an Asian population: A study in Singapore. *Mov Disord* 2001; 16:577-9.
  19. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, et al. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med* 2004;164:196-202.
  20. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, et al. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population the MEMO study. *Memory and Morbidity in Augsburg Elderly. Neurology* 2000;54:1064-8.
  21. Sun ER, Chen CA, Ho G, et al. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998; 21:371-7.
  22. Goodman JD, Brodie C, Ayida GA. Restless leg syndrome in pregnancy. *BMJ* 1988;297:1101-2.
  23. Rijsman RM, de Weerd AW, Stam CJ, et al. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in dialysis patients. *Neurology (Carlton)* 2004;9:353-61.
  24. Poewe W, Hogl B. Akathisia, restless legs and periodic limb movements in sleep in Parkinson's disease. *Neurology* 2004;63(8 suppl 3):S12-6.
  25. Abele M, Burk K, Laccone F, et al. Restless legs syndrome in spinocerebellar ataxia types 1,2, and 3. *J Neurol* 2001; 248:311-4.
  26. Bakshi R. Fluoxetine and restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 1996;142:151-2.
  27. Takashi Nomura, Yuichi Inoue, Kenji Nakashima. Clinical characters of restless legs syndrome in patients of Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006;250:39-44.
  28. American Academy of Sleep Medicine: International Classification of Sleep Disorder: Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. Westchester III, American Academy of Sleep Medicine, 2005:182-5.
  29. Lugaresi E, Coccagna G, Besti-Ceroni G, et al. Particulars cliniques et polygraphiques du syndrome d'impatiences des membres inferieurs. *Rev Neurol* 1965; 113:545.
  30. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, et al. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12:61-5.
  31. Michaud M, Paquet J, Lavigne G, et al. Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2002;48: 108-13.
  32. Garcia-Borreguero D, Larrosa O de la, Llave Y, et al. Correlation between rating scales and sleep laboratory measurements in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2004; 5:561-5.
  33. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population Study. *Arch Intern Med* 2005;165:1286-92.
  34. Allen RP, Earley CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:128-47.
  35. Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, et al. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 1998;13:324-9.
  36. Michaud M, Dumont M, Paquet J, et al. Circadian variation of the effects of immobility on symptoms of restless legs syndrome. *Sleep* 2005;28:843-6.
  37. Allen RP, Dean T, Earley CJ. Effects of rest-duration, time-of-day and their interaction on periodic leg movements while awake in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2005; 6:429-34.
  38. Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Möller JC, et al. Validation of the "L-DOPA test" for diagnosis of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2006;21:1333-9.
  39. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4:121-32.
  40. Aul EA, Davis BJ, Rodnitzky RL. The importance of formal serum iron studies in the assessment of restless legs syndrome. *Neurology* 1998;51:912.
  41. Desautels AD, Turecki G, Montplaisir J, et al. Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 2001;69:1266-70.
  42. Bonati MT, Ferini-Strambi L, Aridon P, et al. Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain* 2003;126:1485-92.
  43. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, et al. A genetic risk factor

- for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 2007; 357:639-47.
44. Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet* 2007;39:1000-6.
  45. Smith RC. The Babinski response and periodic limb movement disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4: 233-4.
  46. Hogl B, Frauscher B, Seppi K, et al. Transient restless legs syndrome after spinal anesthesia: a prospective study. *Neurology* 2002;59:1705-7.
  47. Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, et al. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology* 2000;54:1609-16.
  48. Rijsman RM, Stam CJ, deWeerd AW. Abnormal H-reflexes in periodic limb movement disorder: impact on understanding the pathophysiology of the disorder. *Clin Neurophysiol* 2005;116:204-10.
  49. Paulus W, Dowling P, Rijsman R, et al. Pathophysiological concepts of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007;22: 1451-6.
  50. Gellman R, Houk JC, Gibson AR. Somatosensory properties of the inferior olive of the cat. *J Comp Neurol* 1983; 215:228-43.
  51. Gellman R, Gibson AR, Houk JC. Inferior olivary neurons in the awake cat: detection of contact and passive body displacement. *J Neurophysiol* 1985;54:40-60.
  52. Trenkwalder C, Paulus W. Why do restless legs occur at rest?-pathophysiology of neuronal structures in RLS. *Neurophysiology of RLS (part 2)*. *Clin Neurophysiol* 2004; 115:1975-88.
  53. Horn KM, Hamm TM, Gibson AR. Red nucleus stimulation inhibits within the inferior olive. *J Neurophysiol* 1998; 80:3127-36.
  54. Ondo WG, He Y, Rajasekaran S, et al. Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000;15:154-8.
  55. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, et al. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 2000;54:1698-700.
  56. Connor JR, Wang XS, Patton SM, et al. Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. *Neurology* 2004;62:1563-7.
  57. Hening WA, Allen RP, Earley CJ, et al. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep* 2004;27:560-83.
  58. Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004;79:916-22.
  59. Vignatelli L, Billiard M, Clarenbach P, et al. EFNS guidelines on management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in sleep. *Eur J Neurol* 2006;13: 1049-65.
  60. Gamaldo CE, Earley CJ. Restless legs syndrome: a clinical update. *Chest* 2006;130:1596-604.
  61. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205-13.
  62. Winkelmann JW, Johnston L. Augmentation and tolerance with long-term pramipexole treatment of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2004;5:9-14.