

神經肌肉疾病的最新進展

高雄醫學大學臨床醫學研究所 / 高雄醫學大學附設中和紀念醫院小兒部暨檢驗醫學部 | 鍾育志講座教授

個人有幸經恩師高醫江季勛名譽教授鼓勵於民國 74 至 75 年間至日本東京女子醫科大學小兒科福山幸夫教授教室研習當時國內小兒科乏人問津的神經肌肉疾病 (Neuromuscular diseases, NMD)，NMD 領域在近十年有突破性進展，因為基因定序的快速發展，讓 NMD 分子診斷不再遙不可及，進而針對疾病的根本原因來精準給予疾病緩解治療 (Disease-modifying therapy, DMT) 藥物陸續被 FDA 通過，使得 18 歲以下與正常兒童相比最嚴重 (83%) 活動度受限的肌失養症 (Muscular dystrophy) 暨 NMD 兒童有翻轉命運的機會。

一、確認病灶位置暨尋找潛在病因

NMD 是指運動單位 (motor unit) 異常所造成的疾病，主要病變位置包含脊髓前角運動神經元，周邊神經，神經肌肉接合處及肌肉組織。NMD 疾患除自體免疫疾病 (如：重症肌無力、自體免疫肌炎等)、環境化學物質、藥物和重金屬中毒 (如：鉛中毒或化學治療引起周邊神經病變、Statin 類藥物引起肌炎或橫紋肌溶解等)、感染 (如：流感患者併發盛行率達 17% 的肌炎、腸病毒引起類小兒麻痺症等) 外，其他為遺傳性退化性疾病，大部分是罕見疾病暨重大傷病 (如：各種肌失養症或夏柯 - 馬利 - 杜斯氏症等)，全球約有兩千分之一的人受到影響。目前世界上有超過 1,216 種遺傳神經肌肉疾病 (Genetic NMD, GNMD) 與至少有 686 個致病基因及蛋白質，其中 78 個與粒線體有關。GNMD 表現多種遺傳方式，

包括體染色體顯性遺傳 (如：面肩胛肱肌失養症、肌肉強直型肌失養症) 或體隱性遺傳 (如：脊髓性肌肉萎縮症、先天性肌失養症)、性聯隱性遺傳 (如：裘馨氏肌失養症、貝克氏肌失養症、甘迺迪氏症) 或性聯顯性遺傳 (如：Danon 氏症 - IIb 型肌肉型肝醣儲積症) 或母系遺傳 (如：MELAS 症候群 - 線粒體腦病變，乳酸血症和類中風症狀) 等 (表一)。

二、疾病症狀、病灶位置暨診斷歷程

NMD 可以發生在新生兒期、嬰兒期、兒童時期或成人期，會出現不同程度的肌力無力，各有不同的照顧暨治療方式，因此正確的診斷是非常重要的。NMD 常見的症狀有全身肌張力低下、蹣跚嬰兒症候群、運動發展遲緩、肌肉無力、運動不耐受、體適能未達標、肌肉疼痛、肌肉萎縮、肌強直 (Myotonia)、手腳發麻、感覺異常、感覺敏感度下降等。一旦出現這些症狀，首先要排除上運動神經元疾病 (如：腦性麻痺、普拉德 - 威利症候群等)，如果是下運動神經元的問題，可以藉由運動神經系統的特徵，從肌無力的分布、深部肌腱反射、運動暨感覺神經傳導速度、重複電刺激檢查、肌電圖、肌肉或神經切片來鑑別診斷病灶位於脊髓前角細胞、周邊神經、神經肌肉交界處或肌肉組織 (表二)，針對懷疑 NMD 個案更需要做一系列檢查，如血液生化、電生理學、肌肉影像、肌肉或神經切片、個別基因、基因晶片、全外顯子定序或全基因體定序分子診斷來做確診 (表三)。



表一、常見遺傳神經肌肉疾病

常見原發性神經病變	
病名 - 主要病灶	遺傳模式 (致病基因數目)
脊髓性肌肉萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy, SMA)- 脊髓前角細胞	AR(1)
肌萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS) - 脊髓前角細胞	AD(29), AR(5), XD(1)
甘迺迪氏症，脊髓延髓性肌肉萎縮症 (Kennedy disease, Spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA)- 脊髓前角細胞	XR(1)
進行性神經性腓骨萎縮症 (Charcot-Marie-Tooth Disease, CMT)- 周邊神經	AD(65), AR(53), XD(2), XR(4)
常見肌失養症 (Muscular Dystrophy, MD)	
病名 - 主要病灶為肌肉組織	遺傳模式 (致病基因數目)
裘馨氏肌失養症 (Duchenne Muscular Dystrophy, DMD)	XR(1)
貝克氏肌失養症 (Becker Muscular Dystrophy, BMD)	XR(1)
埃 - 德氏肌失養症 (Emery–Dreifuss Muscular Dystrophy, EDMD)	XR(2), AD(4), AR(1)
先天型肌失養症 (Congenital Muscular Dystrophy, CMD)	AD(8), AR(44)
肢帶型肌失養症 (Limb-Girdle Muscular Dystrophy, LGMD)	AD(14), AR(37)
肌強直型肌失養症 (Myotonic Dystrophy, MyMD)	AD(2)
面肩胛肱肌失養症 (Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy, FSHD)	AD(1), DD(1), AR(1)

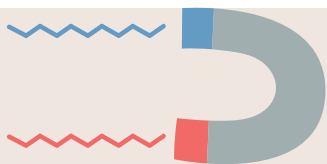
AD: 體染色體顯性遺傳，DD: 雙基因體染色體顯性遺傳，AR: 體染色體隱性遺傳，XD: 性連顯性遺傳，XR: 性連隱性遺傳

三、疾病緩解療法或其他治療方法 (表四)

疾病緩解治療 (Disease-modifying therapy, DMT) 是精準針對 NMD 疾病根本原因來減緩疾病退化的治療，這與只針對 NMD 疾病的症狀治療，是有明顯不同。美國 FDA 從 2016 年起陸續核准 NMD 的 DMT，如：需透過終身使用反義寡核苷酸在以下三種 NMD 的治療，(1) DMD 特定外顯子缺失病患，藉由外顯子跳躍產生部分肌縮蛋白 (Dystrophin)，來改善 DMD 患童運動功能暨生活品質 [Eteplirsen (2016), Golodirsen (2019), Viltolarsen (2020), Casimersen (2021)]，(2) 改變 SMA 病患身體中 *SMN2* 基因剪接，製造完整運動神經元存活 (Survival motor neuron, SMN) 蛋白 [Nusinersen (2016)]，(3) 針對 *SOD1* 突變

約 2% 的 ALS 病患，阻止有毒 SOD1 蛋白產生 [Tofersen (2023)]；另外以調節 SMA 病患 *SMN2* 基因剪接，產生完整 SMN 蛋白的口服藥物 [Risdiplam (2020)]；及利用一次性靜脈注射腺相關病毒載體 (AAV9) 應用在 SMA 暨 DMD 病童，(1) 內含正常 *SMN1* 基因的互補 DNA，達到產生完整 SMN 蛋白的基因治療藥物 [Zolgensma (2019)]，(2) 表達微肌縮蛋白 (Micro-dystrophin) 的轉殖基因，使肌肉產生成具有部分肌縮蛋白 [Elevidys (2023)]。

揮別過去耗日費時尋求診斷的年代，有些 NMD 已有很好的治療效果，(例 1)：對維他命 B2 反應之戊二酸血症第二型 [Glutaric acidemia type II (GAII)]，又稱多發性醃基輔 A 去氫缺乏症 (Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MADD)，一位小學時期不太愛動，賽跑總是最後一名的女生，14 歲開始反覆



表二、運動系統疾病的特徵與鑑別診斷

病灶位置	肌肉無力				深部肌 腱反射	肌電圖	肌肉切片	其他
	臉	上肢	下肢	近端 - 遠端				
上運動神經元	-	+	+	≥	正常或增強	正常	正常	痙攣，偏癱以及發展遲緩
脊髓前角細胞	+(晚期)	++++	++++	≥	消失或減弱	肌肉不規則肌束攣縮 (Fasciculations), 肌纖維顫動 (Fibrillations)	去神經化的表現	肌肉不規則肌束攣縮 (舌頭)
周邊神經	-	+++	+++	<	減弱	肌纖維顫動 (Fibrillations)	去神經化的表現	感覺異常，脊髓液中蛋白質上升
神經肌肉交界	+++	+++	+++	=	正常	# 遞減反應 (重症肌無力); # 遞增反應以及 BSAP (肉毒桿菌中毒)	正常	對 neostigmine 或 edrophonium 治療有反應 (重症肌無力); 便秘以及固定性瞳孔 (肉毒桿菌中毒)
肌肉	程度不等 (+ to +++)	++	+	>	減弱	振幅小、間期短的多相波運動單元動作電位	肌肉病變的表現	肌肉酵素 (CK) 升高 (程度不等)

-: 沒有影響; + to +++++: 不同等級的嚴重程度; #: 重覆神經刺激試驗 (repetitive nerve stimulation test); BSAP: brief duration, small amplitude, overly abundant motor unit potentials; CK: creatine kinase. Modified from the 21st Nelson Textbook of Pediatrics, 2020, Chapter 625, pp3246.

性肚子痛及肌無力，曾因代謝性代償功能失調暨胰臟炎住院 7 次，民國 90 年經診斷為 MADD，經限制飲食中蛋白質和脂肪量，避免長時間禁食，給予高劑量核黃素 (Riboflavin) 暨肉鹼 (L-Carnitine) 後，追蹤至今 23 年過著幸福無礙的生活；(例 2)：先天重症肌無力症候群 (Congenital myasthenic syndrome, CMS) 是一群以肌無力及運動後易累為特徵的症候群，包括眼瞼肌肉，眼睛移動肌肉，咀嚼和吞嚥肌肉暨骨骼肌肉，CMS 包含 7 種體顯性遺傳及 38 種體隱性遺傳疾病，臨床懷疑 CMS 經基因定序後，不同 CMS 類型可以透過藥物治療恢復肌力和減少容易疲累

情況。(例 3)：兒童期發病的粒線體腦肌病變通常是進行性退化的疾病，嚴重會致命，過去高醫暨成大報告兩例嬰兒時期發生的可逆性細胞色素缺乏粒線體肌病 (Reversible cytochrome c oxidase deficiency myopathy caused by m.14674 T>C mt-tRNA_{Glu} mutation) 是一種例外，如果嬰兒在 NICU 照顧下活過生命最初幾個月，他們就會自然恢復，這些案例顯示簡單的基因檢測可以提供患有此類型粒線體肌病變且有良好預後嬰兒暨家長最佳治療指引。(例 4)：肌肉離子通道疾病 (Muscle channelopathies) 包含 12 種體顯性遺傳及 1 種體隱性遺傳疾病，如果能儘早診斷，可以



表三、神經肌肉疾病診斷工具

血液檢查	Creatine kinase(CK)、Lactate、Pyruvate、自體免疫抗體、前臂缺血運動試驗
神經學檢查	智能評估、眼底檢查、十二對顱神經、運動、感覺神經系統、步態及平衡功能、肌力檢查、六分鐘步行測試，標準化運動功能評估
電生理學檢查	運動暨感覺神經傳導速度、重覆刺激試驗、肌電圖、單纖維肌電圖、複合式肌肉動作電位 (CMAP)
肌肉影像檢查	超音波、電腦斷層、磁振造影
肌肉切片	組織化學染色、免疫組織化學染色、電子顯微鏡
神經切片	組織化學染色、免疫組織化學染色、電子顯微鏡
心臟功能檢查	心電圖、心臟超音波、心臟磁振造影
肺功能檢查	肺功能檢查、整夜睡眠多項生理功能檢查
分子診斷 (從個別基因到全基因體定序)	個別基因 Gene by gene/ 特定基因群定序 (Targeted gene capture)/ 全外顯子定序 (Whole exome sequencing) / 全基因體定序 (Whole genome sequencing)/ 核糖核酸 (RNA) 定序 (RNA sequencing)

CMAP: Compound muscle action potential; 如經診斷為先天性肌失養症需做腦部磁振造影檢查

給予 Mexiletine, Phenytoin, Procainamide 或 Acetazolamide 等藥物治療，而低鉀性週期性麻痺時需補充鉀，在甲狀腺毒性週期性麻痺需給予甲狀腺毒症治療。(例 5): Emery-Dreifuss 肌失養症 (EDMD) 患者通常表現為肌肉無力、早期關節 (肘，踝及頸) 攣縮、心臟心律不整和心肌病變，如果不治療，這些異常可能會使病人感覺到心悸、暈厥等症狀，進而造成心臟衰竭和增加猝死的風險，心律不整及早檢測及隨後植入心律調節器 (Pacemaker) 或除顫器可以挽救患者生命。

四、結語：

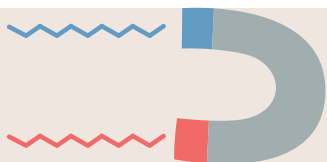
推動精準診斷、整合照顧、標靶治療暨遺傳諮詢：給 NMD 患者暨家屬一個翻轉命運的機會

(1) 雖然大部分 GNMD 存在未滿足的醫療需求，仍然沒有 DMT，美國 FDA 鼓勵創新療法的開發，提供加速審批途徑，各大藥

廠也加速開發有效的治療方法，更多 GNMD 的 DMT 精準新藥指日可待。

(2) GNMD 的診斷、治療和整合照顧的進步改變 NMD 疾病標準照顧，以病患及家屬為中心，在不同疾病 (如：DMD, SMA, CMD, FSHD, MyMD, Congenital myopathy 等) 已建立跨領域整合照顧準則，提供包括診斷、遺傳諮詢、肺部照護、心臟照護、急性照護、復健及物理治療、骨科處置、語言/吞嚥、營養及胃腸處置、心理社會管理、藥物及疫苗、其他器官及倫理等議題規範建議。

(3) 早期診斷早期治療可以提供較好預後，目前國內針對龐貝氏症、GALII、SMA、DMD 等疾病已有提供新生兒篩檢在新生兒期協助症狀前診斷服務；對於運動發展遲緩或肌無力幼童仍需要基層醫師協助診斷暨轉診，期許藉由共同努力協助每位 NMD 兒童翻轉病程、突破活動受限和改善生活品質。☀



表四、有疾病緩解療法或其他治療的神經肌肉疾病

病灶位置	疾病模式	疾病名稱	藥物或處置 [FDA 核准新藥 (年)]
脊髓前角細胞	遺傳	肌萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 脊髓性肌肉萎縮症 (Spinal muscular atrophy, SMA)	Antisense oligonucleotide [Tofersen (2023)] Antisense oligonucleotide [Nusinersen (2016)], Gene therapy [Zolgensma (2019)], Small molecule drug [Risdiplam (2020)]
脊髓前角細胞	後天	急性弛緩性脊髓炎 (Acute flaccid myelitis): 大部分為腸病毒感染引起	支持性護理, 類固醇, 血漿置換或靜脈注射免疫球蛋白, 物理治療及職能治療
周邊神經	遺傳	家族性澱粉樣多發性神經病變 (Familial amyloid polyneuropathy, FAP)	Transthyretin stabilizer, SiRNA [Patisiran (2018)], Antisense oligonucleotide [Eplontersen (2023)], 肝臟移植
周邊神經	後天	急 / 慢性發炎性脫髓性神經炎 (Acute/chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathies, AIDP/CIDP)	免疫抑制劑, 靜脈注射免疫球蛋白
神經肌肉交界	遺傳	先天重症肌無力症候群 (Congenital myasthenic syndrome): 含 7 種體顯性遺傳及 38 種體隱性遺傳疾病	AChE inhibitors, Ephedrine, Quinidine sulfate (根據不同的型別選用不同藥物)
神經肌肉交界	後天	重症肌無力 (Myasthenia gravis) 一過性新生兒重症肌無力 (Transient neonatal myasthenia gravis)	AChE inhibitors, 免疫抑制劑 支持性療法
肌肉	遺傳	裘馨氏肌失養症 (Duchenne muscular dystrophy, DMD) Emery-Dreifuss 肌失養症 Brown-Vialetto-Van Laere Syndrome 全身性原發性肉鹼缺乏症 (Systemic primary carnitine deficiency) 可逆性細胞色素缺乏粒線體肌病 (Reversible cytochrome c oxidase deficiency myopathy) 對維他命 B2 反應之戊二酸血症第二型 (GAII), 又稱多發性醯基輔 A 去氫缺乏症 (Riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MADD) 對 CoQ10 反應肌病 (Coenzyme Q10-responsive myopathy) 肌肉離子通道疾病 (Muscle Channelopathies): 含 12 種體顯性遺傳及 1 種體隱性遺傳疾病 GNE 遠端肌病變 (GNE Myopathy) 龐貝氏症 (Pompe disease)	類固醇, Antisense oligonucleotides [Eteplirsen (2016), Golodirsen (2019), Viltolarsen (2020), Casimersen (2021), Gene therapy [Elevidys (2023)], HDAC inhibitor [Duvydat (2024)] 心律不整及早檢測暨治療 Riboflavin L-carnitine 支持性照護 限制飲食中蛋白質和脂肪量, 避免長時間禁食, 高劑量核黃素 (Riboflavin, 100-400 mg/天, 可補充 L-Carnitine 或 CoQ10 CoQ10, Riboflavin Mexiletine, Phenytoin, Procainamide, Acetazolamide, 鉀 (低鉀性週期性麻痺), 甲狀腺毒症治療 (甲狀腺毒性週期性麻痺) 口服藥物 Acenobel (已獲日本政府 PAFSC 單位審核通過, 預計 2024 年 6 月上市) 酵素替代療法



肌肉	後天	皮肌炎 / 多肌炎 (Dermatomyositis/ polymyositis) 免疫介導壞死性肌炎 (Immune-mediated necrotizing myositis, IMNM) 甲狀腺低下肌病 (Hypothyroid myopathy)	免疫抑制劑 免疫抑制劑；針對 anti-HMGCR IMNM: IVIg, Rituximab 治療甲狀腺低下症
----	----	---	---

有飲食可調控的神經肌肉疾病	
肉鹼棕櫚醯基轉移酶缺乏症第二型 (Carnitine palmitoyltransferase II deficiency)	高碳水化合物和低脂飲食 (High carbohydrate and low fat diet)
粒線體三功能蛋白色缺乏症 (Mitochondrial trifunctional protein deficiency)	避免長時間禁食，減少飲食中的長鏈脂肪酸 (Avoidance of fasting, decreasing LCFA in the diet)
長鏈脂肪酸去氫酵素缺乏症 (Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency)	中鏈三酸甘油酯 (MCT) 油 Medium Chain Triglyceride (MCT) oil
中鏈脂肪酸去氫酵素缺乏症 (Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency)	從複合碳水化合物中獲取足夠的熱量 (Get enough calories from complex carbohydrates)
短鏈脂肪酸去氫酶缺乏症 (Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency)	避免長時間禁食 (Avoid long periods of fasting)
有可預防措施之神經肌肉疾患	
RYR1-related congenital myopathy (Malignant hyperthermia susceptibility, 惡性高熱易感性)	避免使用鹵化麻醉劑和去極化肌肉鬆弛劑造成可能引起的嚴重危及生命的反應
CACNA1S-related periodic paralysis (Malignant hyperthermia susceptibility, 惡性高熱易感性)	避免使用鹵化麻醉劑和去極化肌肉鬆弛劑造成可能引起的嚴重危及生命的反應
Emery-Dreifuss 肌失養症	心律不整及早檢測及隨後植入心律調節器 (pacemaker) 或除顫器可以挽救患者生命

Exon skipping in Duchenne muscular dystrophy: Eteplirsen (Exon 51), Golodirsen (Exon 53), Viltolarsen (Exon 53), Casimersen (Exon 45) ; HDAC: histone deacetylase ; anti-HMGCR: anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase; IVIg: intravenous immunoglobulin

