

專訪鐘育志教授

Time Is Motoneuron : Timing Is Everything!

談新生兒篩檢在 脊髓性肌肉萎縮症診治之重要性

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 | 鐘育志講座教授
高雄市立小港醫院小兒科 | 王晨華醫師

這次兒科最前線專訪邀請到鐘育志教授，鐘教授專精於神經肌肉疾病，尤其是在脊髓性肌肉萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy, SMA) 的研究成果更是享譽國際。鐘教授也是台灣脊髓肌肉萎縮症病友協會的創會理事長。很榮幸有這個機會邀請到鐘教授來與我們分享 SMA 這個疾病。

Q SMA 在過去，是世界上嬰兒死亡率最高的遺傳疾病，不過近年來已經有新研發的藥物可以治療，但大眾對這個疾病仍然很陌生，是不是能請鐘教授為讀者們講解一下 SMA 是一個什麼樣的疾病呢？

A SMA 是一種體染色體隱性遺傳疾病，全球發生率約為 1:10,000。SMA 的致病機轉是第五對染色體的 *SMN1* (Survival Motor Neuron 1) 基因變異，無法製造完整 SMN 蛋白而導致脊髓前角運動神經元退化，除造成漸進性肌肉無力及萎縮外，也會使運動、呼吸及吞嚥等功能退化，常合併關節攣縮或脊柱側彎等併發症，臨床上 SMA 都是肢體障礙患者。

脊髓性肌肉萎縮症根據疾病的發病時間暨最好的運動功能分為五型

分型 (佔率)	發病時間	最好的運動功能	預估壽命
第 0 型 (1-2%)	產前就有症狀，出生即須插管急救	無法獨坐	常小於一個月，存活者需終身使用呼吸器暨胃造瘻或鼻胃管維生
第 1 型 (50-60%)	< 6 個月	無法獨坐	75% 小於兩歲，存活者需終身使用呼吸器暨胃造瘻或鼻胃管維生
第 2 型 (20-30%)	6 到 18 個月	可以獨坐，但無法獨走	大於 75% 病人可活超過 25 歲
第 3 型 (10-20%)	11 個月到 18 歲	可以獨走，大部分會陸續喪失獨走功能	正常
第 4 型 (1%)	> 18 歲	可以獨走	正常

以上五型的病人在症狀發生後，都會呈現不等程度的運動功能退化。台灣 SMA 第 1 型 (含第 0 型) 病童自然病程顯示發病年齡中位數為 0.8 個月，死亡年齡中位數為 8.8 個月¹。而自 2016 年有三種疾病緩解治療藥物 (Disease-modifying therapy, DMT) 問世，許多研究結果顯示 SMA 三種 DMT 藥物治療，可以改變自然病程，阻止疾病退化，改善病人運動功能，並提升生活品質。

Q SMA 目前已經有藥物可以治療了，且健保於 112 年起有給付三種藥物，這些藥物有什麼不同呢？

目前這三種 SMA 治療藥物分別有不同的給藥路徑以及藥理機轉

藥物	給藥路徑	給藥頻次	藥理機轉
Nusinersen (Spinraza®, 脊瑞拉)	脊髓腔內注射	起始劑量：前三劑間隔為兩週一次，第四劑與前劑間隔 30 天 維持劑量：四個月一次 需終身使用	反義寡核苷酸藥物，增加病患 SMN2 基因製造出完整 SMN 蛋白質的比例
Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®, AVXS-101, 諾健生)	靜脈注射	一次性治療	基因治療，病毒載體攜正常 SMN1 基因，取代病患體內缺陷 SMN1 基因的功能，製造出完整 SMN 蛋白
Risdiplam (Evrysdi®, 服脊立)	口服	每日一次 需終身使用	SMN2 基因剪接調節劑的小分子藥物，增加病患製造出完整 SMN 蛋白質的比例

由於目前三種 DMT 藥物的機轉，給藥路徑，副作用以及健保給付條件都有所不同，因此當病人確診為 SMA，小兒神經科或神經內科醫師會根據病患的狀況暨健保給付條件跟病患暨家屬討論，給予最合適的治療藥物。

但無論使用哪種藥物，目前這三種藥物症狀前 (Presymptomatic) 全球臨床試驗治療都顯示越早治療，效果越好。特別是在 SMA 症狀發生之前 (出生後 6 週內) 就開始投藥，療效最好。

藥物	全球臨床試驗名稱	全球參與人數 / 全球參與醫院	起迄年份
Nusinersen (Spinraza®, 脊瑞拉)	NURTURE	25 人 / 16 家 (台大暨高醫有參與)	2015-2025
Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®, AVXS-101, 諾健生)	SPRINT	30 人 / 29 家	2018-2035
Risdiplam (Evrysdi®, 服脊立)	RAINBOWFISH	25 人 / 15 家 (高醫有參與)	2019-2029

Q 鐘教授提到越早開始治療，病人的預後越好，那要如何才能早期診斷呢？

過去的年代，只有當病人出現症狀後就醫，遇到有經驗的醫師進一步安排檢查才能確診。但現在 SMA 已經發展出新生兒篩檢²，而且台灣在 2021 年被稱許為世界上當年唯一全國實施

SMA 新生兒篩檢且提供確診陽性嬰兒藥物治療的國家³。這讓我們有機會在 SMA 病童尚未發病前就提早診斷，有利日後及早給藥，有機會翻轉這群 SMA 患童的未來。目前也有經新生兒篩檢診斷為 SMA 第 1 型的病童在多年藥物治療後，已經能上小學，運動功能可以進步到獨坐、獨站或獨走。

Q 現在婦產科的產前篩檢有包含 SMA 帶因者檢查。如果孕婦產前 SMA 帶因者篩檢是陰性，這樣還需要幫寶寶做 SMA 新生兒篩檢嗎？

A 台灣本土過去的研究顯示 48 個國人中就有一個 SMA 帶因者⁴，若父母雙方都是帶因者，那每胎會生下 SMA 的機會都是四分之一。孕婦產前 SMA 帶因者篩檢主要是抽血檢驗孕婦 *SMN1* 拷貝數目。大部分情形每一條染色體上會帶一個 *SMN1* 基因，若是驗出來 *SMN1* 的拷貝數目大於或等於兩個，產前 SMA 帶因者篩檢結果就是陰性。不過如果孕婦的兩個 *SMN1* 都位在同一條染色體上，另一條染色體沒有 *SMN1* 基因，這就會是比較少見的沉默帶因者 (Silent carrier)。假設父親也是 SMA 帶因者，就有 1/4 的機會生下 SMA 寶寶。估計約有 10% 的孕婦產前 SMA 帶因者篩檢是偽陰性，因為有可能是沉默帶因者或是 *SMN1* 基因點突變。所以無論孕婦產前 SMA 帶因者篩檢結果為何，都需要幫寶寶做 SMA 新生兒篩檢，才不會遺漏 SMA 的診斷。

Q 台灣 SMA 新生兒篩檢率從 106 年的 97% 已降到 112 年的 70%，這是為什麼？

A 最主要原因包括家長 1. 不了解 SMA 是世界上嬰兒死亡率最高的遺傳性疾病，

2. 不清楚 SMA 篩檢經確診後，有健保給付的藥物可以治療，3. 認為母親已經做過 SMA 帶因者篩檢，不懂為何需要加做 SMA 新生兒篩檢。因此近幾年我們不遺餘力的推廣 SMA 新生兒篩檢，因為 SMA 在臺灣帶因率高，所以我們呼籲父母在寶寶出生後要及早為新生兒進行第一道健康檢查 - 新生兒必選及加選新生兒篩檢，包含 SMA 篩檢，及早發現與治療讓 SMA 寶寶擁有最好的預後與未來。☀

備註：參考文獻請看電子版。



鍾育志

現職：高雄醫學大學講座教授
國立陽明交通大學合聘講座教授
高雄醫學大學附設中和紀念醫院小兒部暨
檢驗醫學部主治醫師
台灣小兒神經醫學會名譽理事
中華民國人類遺傳學會理事
臺灣醫學會常務理事
台灣脊髓肌肉萎縮症病友協會常務理事暨
創會理事長

王晨華

現職：高雄市立小港醫院小兒科主治醫師