

脊髓性肌肉萎縮症藥物治療簡介

脊髓性肌肉萎縮症 (Spinal muscular atrophy, SMA) 屬於一種體染色體隱性遺傳的罕見疾病，是脊髓與腦幹中的前角細胞運動神經元逐漸退化，導致全身性的肌肉無力與萎縮，但認知功能不受影響，病人會逐漸喪失行動能力，甚至影響呼吸肌與吞嚥功能，最後導致死亡。若子女自父母雙方遺傳到變異基因便會發病，發生率約為每 10 萬名中有 4 ~ 10 名，而攜帶致病基因的機率為 1/90 ~ 1/47，SMA 是單基因突變疾病中嬰兒死亡的最常見原因。

運動神經元 (survival motor neuron, SMN) 存活基因含有 SMN1 與 SMN2，SMN1 可產生正常長度的 SMN 蛋白，而 SMN2 則會因基因剪接只能產生少量正常功能的 SMN 蛋白。一般人至少有 2 個 SMN1 基因，帶因者則只有一個 SMN1 基因，而 SMA 病人則無 SMN1 基因，因此疾病嚴重度取決於 SMN2 的多寡，SMN2 越少，可產生 SMN 蛋白越少，病情也就越嚴重。

依據疾病發生的年紀與病情嚴重度，可分為零到四型，第零型通常是在產前發現，第一型最為常見且較嚴重，通常於六個月大以前發病，無法坐立，如未治療生命多不到兩年。第二型屬中間型，發病年紀在 6 個月到 18 個月之間，可以學會坐，但後續仍會因呼吸肌

衰弱需要用呼吸器。第三與第四型則為症狀較輕微的類型。第四型為成人後才發病，嚴重度也較輕微。

過去針對這類疾病僅能採用支持性療法，主要依據病人的需求提供營養與呼吸照護，並治療或預防肌肉無力產生的併發症。需定期評估病人的營養需求、呼吸功能、睡眠、日常活動與骨骼肌肉狀態給予輔助治療。

新興疾病緩和治療 (disease-modifying therapy)

在 2016 年後，陸續有幾種新興治療藥物出現，透過影響 SMN 基因的表現達到症狀改善的治療效果，為 SMA 的治療帶來曙光。以下針對藥物個別介紹：

Nusinersen (Spinraza[®]，脊瑞拉注射液)

2016 年第一個獲得美國食品藥物管理局通過的 SMA 藥物，目前已在歐洲、加拿大、日本、澳洲等多國上市，臺灣亦於 2018 年通過納入罕藥名單中，並於 2020 年納入健保給付，適用於 SMN2 為 2 或 3 套或已出現症狀之 SMA 第一、二、三型病人，但不適用於已長期依賴使用呼吸器者。

作用方式主要是結合 SMN2 的基因剪接位點，使 SMN2 也可產出

更多正常長度且具有功能的 SMN 蛋白，對病人的肌肉萎縮症狀有明顯的改善，嬰兒病人的動作發展里程評估也有顯著的進步。常見的副作用包括呼吸道感染與便秘，另外也可能增加血小板低下、凝血功能異常、腎毒性的機率。因此應定期接受相關檢驗數值的追蹤。

此藥物需由脊髓內注射（intrathecal injection），每次劑量 12 毫克，進入維持期治療後須每四個月施打一次。由於脊髓內注射不易，對於已有脊椎側彎等病變的病人給藥較為困難。

Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma® , AVXS-101 , 諾健生靜脈懸液注射劑)

為一種基因治療方式，費用十分高昂，約需美金 200 萬以上。採用重組 DNA 技術，利用腺病毒載體攜帶正常的 SMN1 基因置換病人體內變異的 SMN 基因。2019 年美國 FDA 通過用於 2 歲以下的患童。臺灣於 2020 年核准用於治療 6 個月以下且 SMN1 發生雙對偶基因突變之病人。

給藥劑量會依據病人體重計算，採用緩慢靜脈輸注一次性給予劑量。給藥前應檢測病人體內是否有第 9 型腺病毒抗體，並在治療前後定期監測肝功能、總膽紅素、凝血功能等檢驗數值。因採用病毒載體，會在給藥後產生免疫反應，因此通常需合併使用全身性類固

醇，後續依檢驗數值決定類固醇的劑量與使用期間。也因對免疫力的影響，治療期間應與醫師討論調整疫苗接種時程。

此治療需注意的副作用包括對肝功能的影響，可能造成肝功能指數上升甚至嚴重的肝功能損傷，另外也可能造成嘔吐、暫時性的血小板低下、與肌鈣蛋白 I (troponin I) 的上升、感覺神經毒性等。給藥前須確認病人狀況，若有感染應暫停給藥。

由於藥物會隨著身體排泄物排出，治療後一個月內，照顧者若有接觸到病人身體排泄物，須保持良好手部清潔，尿布以雙層塑膠袋密封後再丟棄。

Risdiplam (Evrysdi® · 服脊立口服溶液用粉劑)

為一種 SMN2 基因剪接調節 (splicing modifier) 的小分子藥物，進入體內後透過與 SMN2 結合以校正剪接的缺陷，進而增加能產生正常 SMN 蛋白質的 mRNA，以提升或維持 SMN 蛋白質的濃度，達到治療效果。在 2020 年通過美國 FDA 認證，用於年齡大於兩個月的病人；臺灣亦於 2020/12/30 通過新增認定為罕見疾病藥物品項，用於治療二歲以下發病之病人，但不適用於已長期依賴呼吸器的病人。

此藥品優點為口服使用，增加了給藥的方便性，並可分布至包括腦

部的全身性組織。但也因全身性吸收，可能產生的副作用分布較廣；不同類型的 SMA 病人可能有不同的副作用，較常見包括發燒、腹瀉與皮疹，在嬰兒時期即發病的病人則還可能有上呼吸道感染、肺炎、嘔吐與便秘。另外少部分病人可能有口瘡性口炎、口腔粘膜潰瘍、泌尿道感染、關節痛等。由於動物實驗發現對生殖系統有影響，建議用藥期間應避孕且避免使用於懷孕或哺乳病人。

藥品原包裝玻璃瓶內為乾粉藥劑，經加入 79 毫升的純水泡製成溶液後再開始使用，依據醫師開方劑量每日服用一次，建議選擇一日中的固定時間，並於飯後服用。藥品本身附有兩種不同刻度的口服餵藥器，應依據不同開方劑量選用適合的口服餵藥針筒抽取醫囑藥量，不建議使用其他家用湯匙或容器量取。

參考劑量如下表，應遵照醫師指示劑量服用：

年齡	體重	劑量
2 個月~ 2 歲		每日一次，0.2 毫克/公斤
>2 歲	<20 公斤	每日一次，0.25 毫克/公斤
	≥ 20 公斤	每日一次，5 毫克

餵藥器選用：

劑量	餵藥器尺寸	給藥體積	餵藥器標示刻度
0.75 毫克/毫升	6 毫升	1 ~ 6 毫升	0.1 毫升
	12 毫升	6.2 ~ 6.6 毫升	0.2 毫升

藥品抽取至餵藥器後應於 5 分鐘內盡快給藥，若超過時間應丟棄。

服用時避免與配方奶或牛奶混合，服用後應多喝一些水確保完全服

下，但若發生嘔吐或未完全吞服，不可再多給一次，建議直接等到隔天再給予原本劑量。盡量每日固定時間服藥，但若不小心忘記服藥，若已超過 6 小時則跳過該次劑量，並在第二天的預定給藥時間給予下一次劑量即可。平時藥液應直立放置並避光保存於原琥珀色瓶子中，以 2~8°C 冷藏保存，自泡製後起算可保存 64 天，可參考泡製後貼於瓶身上的保存期限，未用畢或過期藥品應交由醫療人員丟棄，避免自行處理。

結語

對於 SMA 的診斷與治療，目前可採用直接抽血檢驗 SMN 基因病變以盡快正確診斷，也可應用到產前遺傳檢查，期能即早發現並開始接受治療。目前也尚有其他藥物在研發中，也有極小部分病人接受了現有藥物的合併治療，然而治療效果受限於疾病的複雜度影響，還需要更多研究。

而這些新興藥物上市時間不長，長期的影響與效果還有待更多驗證，例如生殖毒性或神經毒性等等，但考量疾病若未治療將導致嚴重的失能與死亡，因此應與醫師就病人個別情形審慎討論藥物的選擇，包括療效、可能的副作用、藥物使用方式、藥價限制與健保審核給付、藥物供應與否...等，以達到維持與提升生活照護品質之目

標。

參考文獻：

1. Olaf A Bodamer, MD, PhD, FAAP, FACMG. Spinal muscular atrophy. In: UpToDate, Post TW (Ed) , UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on April 23, 2022.)
2. Kakazu J, Walker NL, Babin KC, et al. Risdiplam for the Use of Spinal Muscular Atrophy. Orthopedic Reviews. 2021;13 (2) .
3. Mohsan Iftikhar, Justin Frey, et al. Current and emerging therapies for Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. Pharmacology & Therapeutics 220 (2021) 107719
4. Aslesh, T.; Yokota, T. Restoring SMN Expression: An Overview of the Therapeutic Developments for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. Cells 2022, 11, 417.
5. 衛生福利部食品藥物管理署：罕藥相關公告：
<https://www.fda.gov.tw/tc/siteList.aspx?sid=10757>
6. 衛生福利部中央健康保險署：<https://www.nhi.gov.tw/>
7. 財團法人罕見疾病基金會. <http://www.tfrd.org.tw/tfrd/home>.
Accessed April,30 2022
8. Product Information: Evrysdi. 2021.04
9. Product Information: Zolgensma. 2020.05

10. Product Information: Spinraza. 2021.03

藥劑部藥師 胡菩芳

NTUHF