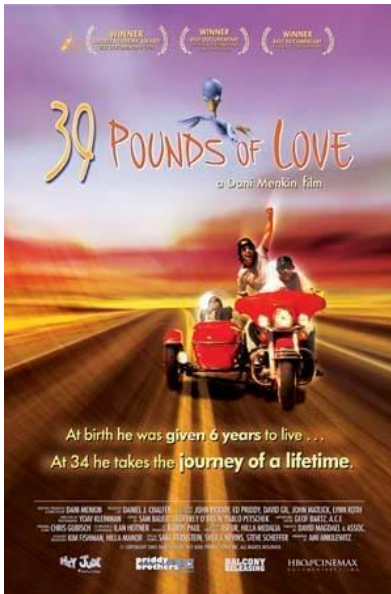


Spinal Muscular Atrophy 脊髓性肌肉萎縮症

【摘要】



39 Pounds of Love，這部真人真事記錄片是記錄當時 34 歲，體重只有 39 磅(約 18 公斤)，患有脊髓性肌肉萎縮症(Spinal Muscular Atrophy, SMA)的主角 Ami，由以色列前往美國，橫跨美國回去找當初斷定他活不過 6 歲的醫師，讓他見證生命奇蹟。

SMA 是一個發生率約莫 1/10,000 的遺傳疾病，致病原因是由於控制肌肉神經功能的重要蛋白質失去作用，導致神經細胞無法正常運作並逐漸凋零，進而導致嚴重的甚至致死性的肌肉無力。這是一個隱性遺傳的疾病，若父母雙方皆為帶因者，則每一胎皆有 1/4(25%)的機會為患者，而平均每 40-60 個人中就有一位為帶因者。

近一兩年在 SMA 的照護上有歷史性的突破。藥物 Spinraza® (Nusinersen) 於臨床證實能有效改善 SMA 患者症狀，並因此成為首例通過美國食藥署、歐盟藥物管理局及我國衛福部食藥署核可

的 SMA 治療藥物。由於此藥物若能在患者發病便開始施打，便能獲得較顯著的成效，故美國許多洲也陸續通過法案將 SMA 列為新生兒篩檢的必要項目之一。而台灣多年來一直有自費做新生兒 SMA 篩檢之選擇，讓患病兒童可以提早獲得輔助及治療。

除了新生兒時期，提早偵測患者外，實行已久的 SMA 帶因篩檢，能讓準父母於孕產前便了解懷患有 SMA 的孩子的風險。有高風險的夫妻，也可以更早做準備及選擇適當的孕產前基因檢測，及早了解孩子的 SMA 狀況。

美國婦產科醫學會(American College of Obstetrician and Gynecologists, ACOG)對產前 SMA 帶因篩檢持正面支持的態度，去年的委員會聲明表示應該要提供所有已懷孕或計劃懷孕的婦女 SMA 帶因篩檢的檢測選擇。

此次分享近期醫界及藥界 SMA 相關新進展，也同時介紹 SMA 病症、帶因篩檢範疇及原理。對於 SMA 帶因篩檢常見的遺傳諮詢相關問題也做延伸討論。

【新知分享】

首例治療 SMA 藥物通過美國 FDA 及歐盟 EMA 核可上市

長期以來，SMA 病患僅能透過物理治療等改善四肢行動的靈活度、呼吸系統的照護。近期，第一個突破性的治療藥物 Spinraza® (Nusinersen) 於 2016 年 12 月通過美國食藥署 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 核准上市，隔年也通過歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency, EMA) 核准。

「Spinraza 是一種反義寡核苷酸 (antisense oligonucleotide, ASO) 注射到圍繞脊髓的液體注射劑，能改變或修正 SMN2 基因的剪接，以增加完整的 SMN 蛋白製造」。此藥物的臨床研究結果顯示，第一型 SMA 患者，於出生後六個月內確診並於七個月大前接受第一劑治療，其治療效果，可明顯改善症狀並具有統計學上的意義。若能在發病前就開始給予預防性治療，是最佳的黃金治療期。

<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm534611.htm>
<http://ibpr.nhri.org.tw/zhtw/index.php/2016/12/31/105-p4/>

我國衛福部食藥署於今年 3 月也公佈將 Nusinersen 納入健保給付藥物名單。

- 依據：罕見疾病防治及藥物法第三條第二項及第二十三條。
- 公告事項：新增認定「Nusinersen」(injection, 2.4mg/ml) 為「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」，適應症為「治療二歲以下發病確診或只有二個 SMN2 基因數之脊髓性肌肉萎縮症病人。不適用於已經在使用或惡化到須使用呼吸器每天十二小時以上且超過三十天之病人」

<https://www.fda.gov.tw/tc/newsContent.aspx?cid=3&id=23880>

繼 Nusinersen 之後，另一個 SMA 治療藥物 AVXS-101 也於去年進入臨床試驗階段，FDA 及 EMA 正積極關注此藥的發展。不同於 Spinraza，AVXS-101 為針對第一型 SMA 及第二型 SMA 患者的基因治療，僅需施打一次。藉由基因改造的腺病毒相關病毒 (adeno-associated virus) 為傳遞媒藉，透過靜脈注射(第一型患者)或脊髓腔內注射(第二型患者)將正常的 SMN 基因送入患者的腦部，當由改造病毒所攜帶的 SMN 基因抵達患者的細胞便可補充細胞本身的 SMN1 製造。

<https://smanewstoday.com/avxs-101-avexis>
<https://www.avexis.com/healthcare-professionals>

SMA 逐漸被接受成為新生兒篩檢必要疾病之一

有鑑於 SMA 為造成新生兒於兩歲前死亡最主要遺傳原因及突破性新藥的發展，2017 年 7 月美國密蘇里州 (Missouri) 州長簽署了新生兒 SMA 篩檢之法案，使密蘇里州成為全美第一個法令明定州內所有新生兒皆須進行 SMA 篩檢的州份。而在密蘇里州通過此法案後，猶他州 (Utah) 及明尼蘇達州 (Minnesota) 也陸續跟進。

美國政府新生兒和兒童遺傳疾病諮詢委員會 (Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children, ACHDNC) 也認可新生兒篩檢及早期治療可以明顯改善 SMA 新生兒的後續生活品質。於 2018 年 2 月，ACHDNC 建議應於全國實施 SMA 的新生兒篩檢，然而最終決定權仍取決於各州。

<https://www.prnewswire.com/news-releases/missouri-is-the-first-state-to-institute-newborn-screening-for-spinal-muscular-atrophy-300486375.html>

<https://www.prnewswire.com/news-releases/advisory-committee-on-heritable-disorders-in-newborns-and-children-recommends-nationwide-newborn-screening-for-spinal-muscular-atrophy-300596238.html>

台灣國健署補助之新生兒篩檢目前並沒有包含 SMA，但民眾可選擇是否自費做此項目。

【專科學會指南及建議】

隨著新生兒篩檢的改變及新藥的問世，對於兒科的 SMA 照護有了新的方向及曙光。然而，就算有再好的新生兒檢測、再好的藥物，但是對家中有病童的家長而言，仍是在心理、照護、財務等方面的一個長期挑戰。

行之有年的 SMA 帶因篩檢，能在孕產前時期，透過血液檢測，便讓準父母了解自身是不是 SMA 帶因者，及生下患有 SMA 孩童的風險。在充分理解風險後，便可提早準備或進一步選擇不同的孕產前檢測以確認胎兒/胚胎狀況。把知道及選擇的權利提前至孩童出生之前。



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

COMMITTEE OPINION

Number 691 • March 2017

(Replaces Committee Opinion Number 318, October 2005;
Committee Opinion Number 432, May 2009;
Committee Opinion Number 442, October 2009;
Committee Opinion Number 469, October 2010;
Committee Opinion Number 486, April 2011)

Committee on Genetics

This Committee Opinion was developed by the American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Genetics in collaboration with committee members Britton Rink, MD, Stephanie Romero, MD, Joseph R. Biggio Jr, MD, Deveraux N. Saller Jr, MD, and Rose Giardine, MS.

This document reflects emerging clinical and scientific advances as of the date issued and is subject to change. The information should not be construed as dictating an exclusive course of treatment or procedure to be followed.

Carrier Screening for Genetic Conditions

美國婦產科醫學會的遺傳委員會於 2017 年發出遺傳疾病帶因篩檢相關的意見聲明，文中特別針對一些各種族中常見的遺傳疾病做討論並立下帶因篩檢建議，其中也包括了 SMA。此聲明表示：

- 應提供所有已懷孕或計劃懷孕的婦女 SMA 帶因篩檢的檢測選擇

- 若個案有 SMA 家族史，最好是能在個案做 SMA 帶因篩檢前，便先取得患病家屬的基因確診報告以審核評估。若無法取得患病家屬的基因確診報告，則應建議帶因風險較低的配偶進行 SMA 帶因篩檢。

Spinal Muscular Atrophy

- Screening for spinal muscular atrophy should be offered to all women who are considering pregnancy or are currently pregnant.
- In patients with a family history of spinal muscular atrophy, molecular testing reports of the affected individual and carrier testing of the related parent should be reviewed, if possible, before testing. If the reports are not available, SMN1 deletion testing should be recommended for the low-risk partner.

- 例如：一對計劃懷孕的夫妻，若妻子家中有位患有 SMA 的表哥，則應該先取得患病表哥的基因確診報告審核評估，以確認 1) 家族史確實為 SMA 疾病，而非其他有類似臨床症狀的疾病；2) 家族性致病位點有包含在一般例行的帶因篩檢平台的檢測範圍。若無法取得患病表哥的 SMA 基因確診報告，則反而建議無家族史故帶因風險較低的先生進行 SMA 帶因篩檢。這樣反而能更確保下一代的風險是降低的。

若父母雙方皆為 SMA 帶因者，每一胎都有 1/4(25%) 的機率會患有 SMA。產前可透過羊水或絨毛膜檢測來確認胎兒是否患病。另外，透過人工生殖技術及胚胎著床前基因檢測 (Preimplantation Genetic Diagnosis, PGD, 即新名稱 Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Disorder, PGT-M) 或精卵捐贈的方法，也可以降低下一胎患病的風險。

由於 SMA 本身多樣化的致病機轉，及現今帶因篩檢平台的技術限制，SMA 帶因篩檢並不能完全 100%偵測所有 SMA 帶因者或患者。帶因篩檢之檢出率依種族背景而異，約界於 71-95%之間。帶因篩檢結果呈「陰性」的健康人，仍然有低比例的風險為帶因者，依照美國 ACOG 聲明，其篩檢後的剩餘帶因風險(residual risk)如下表：

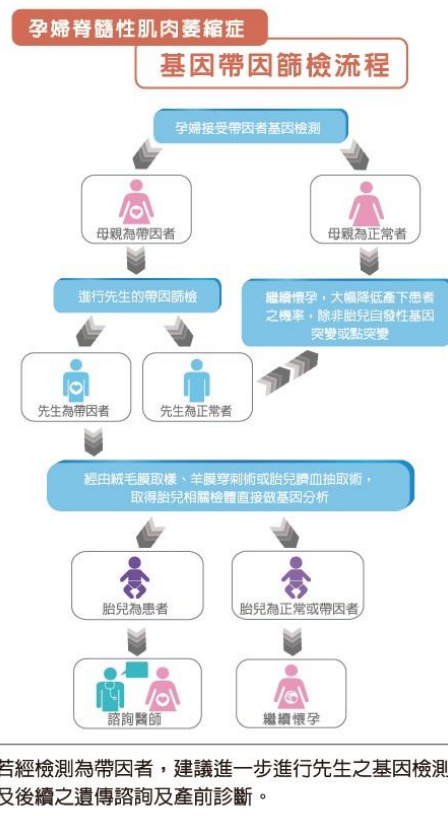


Table 1. Carrier Risk Based on Ethnicity and Residual Risk Assuming Negative Test Results ⇐

Ethnicity	Carrier Detection by Ethnicity (%)	Carrier Risk by Ethnicity	Residual Risk 2 Copies SMN1	Residual Risk 3 Copies SMN1
Caucasian	95	1:35	1:632	1:3,500
Ashkenazi Jewish	90	1:41	1:350	1:4,000
Asian	93	1:53	1:628	1:5,000
African American	71	1:66	1:121	1:3,000
Hispanic	91	1:117	1:1,061	1:11,000

Adapted with permission from BMJ Publishing Group Limited. Hendrickson BC, Donohoe C, Akmaev VR, Sugarman EA, Labrousse P, Boguslavskiy L, et al. Differences in SMN1 allele frequencies among ethnic groups within North America. *J Med Genet* 2009;46:641-4.

ACOG：若為亞洲人種且無 SMA 家族史者，篩檢後顯示為「SMN1 套數為兩套」(意同「不具常見 SMN1 缺失帶因」)，受檢者仍為帶因者的機率為 1/628 (0.15%)



【常見 SMA 帶因篩檢相關遺傳諮詢 Q&A】

常見的 SMA 帶因篩檢結果呈現 **SMN1:SMN2 比值**，此比值代表檢體中，**兩基因的數量**，**但和兩基因在兩條染色體上之分佈和排列組合沒有關係。**

進行健康成人之帶因篩檢時，檢測結果著重在 **SMN1 的數量** 以分辨是否為帶因者，**SMN2 之數量較不重要。**

SMN1 = 0 套：患者

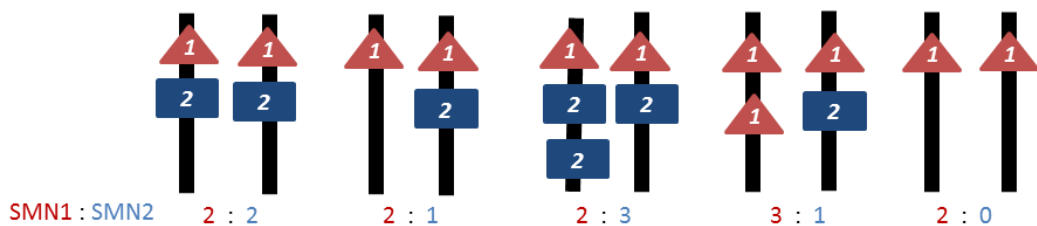
SMN1 = 1 套：帶因者

SMN1 ≥ 2 套：帶因者風險降低（非零）[由於帶因篩檢技術僅能測量 SMN1 基因的總量，但無法實際判斷其於染色體上的位置，故 SMN1 套數為 2 套時，受檢者最有可能為正常非帶因者（如下圖一），但亦有少部分人仍有可能為罕見突變的帶因者（如下圖三）。]

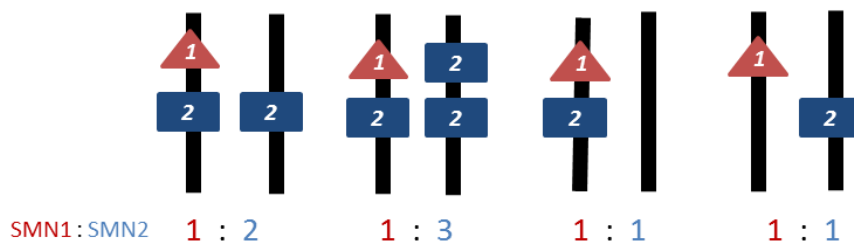
1 = SMN1 基因 **2** = SMN2 基因

篩檢結果及圖中所顯示之比值僅表示檢體中 SMN1 基因和 SMN2 基因數量之比值，和兩基因於染色體上之空間排列順序及組合無絕對關係

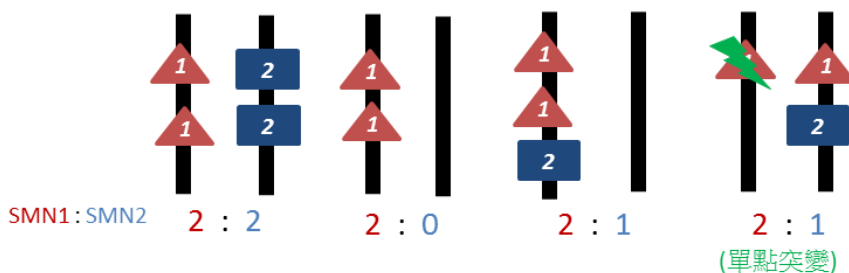
圖一：一般正常人之 SMN1:SMN2 可能基因型，至少兩套 SMN1 基因，各自分布在兩條同源染色體上



圖二：本檢測可偵測常見帶因者之 SMN1:SMN2 可能基因型，僅在一條同源染色體上有一套功能正常的 SMN1 基因



圖三：本檢測無法偵測之帶因者之 SMN1:SMN2 可能基因型，罕見 SMN1 基因異常、單點突變、空間排列錯置等



*此平台意指 MLPA/RT-PCR 等方法-為現行例行進行 SMA 帶因篩檢之常用技術平台
此平台可偵測之情形(95%)
此平台不可偵測之情形(5%)

Q1: 有肌肉/神經異常家族史的個案，若其 SMA 帶因篩檢結果顯示為「陰性」，則是否表示其不會生下有和家中患者一樣肌肉/神經異常的孩子呢?

A1: 不一定。家族成員的肌肉/神經萎縮的症狀，若沒有家中患者的報告，則無法確認家中患者是否為 SMA，或僅是有類似 SMA 臨床症狀的其他肌肉/神經異常疾病。其他肌肉/神經異常疾病，是由不同基因異常導致，建議先確認家族成員患病的真正原因，再決定選擇要進行那一種基因疾病篩檢。

Q2: 夫妻雙方皆為 SMA 帶因者，下一代的風險及孕產前檢測選擇?

A2: SMA 為體染色體隱性遺傳疾病，故每一胎皆有 1/4 (25%) 的機率會患病。若已懷孕，可透過絨毛膜或羊水檢驗，確認胎兒是否患病；若尚未懷孕，可藉由胚胎著床前基因檢測 (PGD/Ultra PGD，現又稱 PGT-M) 或精卵捐贈的方法來降低下一胎的風險。

Q3: 若例行 SMA 帶因篩檢結果顯示「不具 SMN1 基因缺失」或「SMN1 基因 ≥ 2 套」，受檢者仍有可能是帶因者的機率?

A3: 受限疾病本身特性及檢測平台的侷限性，約有 5% 之帶因者屬於罕見 SMN1 突變基因型，無法經由一般帶因篩檢檢測偵測到。根據美國婦產科醫學會的聲明，無 SMA 家族史者的亞洲人種，若篩檢結果為「陰性」，此受檢者仍為帶因者的機率 ~1/628 (0.15%)。

Q4: 夫妻 SMA 帶因篩檢狀況及子代風險計算。

A4: 根據 ACOG 2017 Committee Opinion Carrier Screening for Genetic Conditions 內所引用的族群背景風險值、檢出率及風險計算，假設

- 無 SMA 家族史的亞洲人，其檢測前之族群帶因風險背景值 = 1/53
- 無 SMA 家族史的亞洲人，若篩檢為陰性（即檢測結果顯示為「不具常見 SMN1 缺失」或「SMN1 套數 = 2 套」），其仍為帶因者的機率 (residual risk) 為 1/628 (0.15%)

若有一對無 SMA 家族史的亞洲夫妻:

家長#1 SMA 帶因機率	家長#2 SMA 帶因機率	子代 SMA 患病機率
未做檢測	未做檢測	$1/53 * 1/53 * 1/4 = 1/11,236$ (~0.09%)
帶因篩檢陽性 (帶因者)	未做檢測	$1 * 1/53 * 1/4 = 1/212$ (~0.5%)
	帶因篩檢陽性 (帶因者)	1/4 (25%)
	帶因篩檢陰性	$1 * 1/628 * 1/4 = 1/2,512$ (~0.04%)
帶因篩檢陰性	未做檢測	$1/628 * 1/53 * 1/4 = 1/133,136$ (~0.0008%)
	帶因篩檢陰性	$1/628 * 1/628 * 1/4 = 1/1,577,536$ (~0.00006%)

Q5: 若一對無家族 SMA 病史的亞洲夫妻，其中一方為 SMA 帶因者，另一方 SMA 篩檢結果呈陰性，是否需要抽羊水做胎兒 SMA 確診?

A5: 取決於醫師及家屬的評估、諮詢、需求及對檢測相關利弊的考量。

- 若以 ACOG 提供之數字計算，此對夫妻之子代 SMA 患病風險為~1/2,512 (~0.04%)。
- 一般羊膜穿刺術的手術相關流產風險為~1/1,000 (~0.1%)。
- 羊水檢測胎兒 SMA 的技術方法乃偵測 SMN1 基因是否有典型缺失(即常見帶因篩檢之技術平台)，此方法學對 SMA 患者的檢出率約為~95%，故若直接進行羊水 SMA 檢測仍有部分患病的胎兒無法被偵測。



【Spinal Muscular Atrophy 脊髓性肌肉萎縮症】

【臨床表徵】

SMA 是一種可以致命的遺傳疾病，發病年齡從出生到成年皆有可能發生。由於脊髓前角運動神經元(Anterior horn cells of the spinal cord)漸進性之衰亡與退化，造成肌肉逐漸軟弱無力與麻痺，患者的肌肉會產生對稱性、逐漸性地退化且軟弱無力的萎縮表現，逐漸影響患者控制隨意肌肉的能力，如走路、爬行、吞嚥、呼吸和控制頭、頸肌肉等日常動作。下肢較上肢嚴重且身體近端較遠端易受影響。智力發展不受影響。一般來說，脊髓性肌肉萎縮症依其發病年齡、疾病嚴重度及肌肉受影響程度分為五型。(分型的數量會因參考文獻而有些許不同)。

型別	發病年齡	症狀	壽命
第 0 型	產前	新生兒嚴重張力低下、呼吸困難、臉部雙側癱瘓	<6 個月
第 I 型	< 6 個月	四肢及軀幹嚴重的軟弱無力、需要輔助才能坐立、吸吮困難、輕微關節攣縮	大多數患者在 2 歲前就會因呼吸衰竭而死亡
第 II 型	6-18 個月	可以自行坐立，少數可以行走	多數患者能活到 20-30 歲
第 III 型	> 18 個月	獨立行走	與一般人無異
第 IV 型	成年	與一般人無異	與一般人無異

Reference: GeneReviews-Spinal Muscular Atrophy

【治療及照護管理】

主要以物理治療改善患者四肢行動的靈活度、呼吸輔助器及胃造瘻管協助呼吸及營養攝取、脊椎側彎嚴重者經評估後可能以手術改善。

第一個治療藥物 Spinraza® (nusinersen)自 2016 年 12 月經美國 FDA 核准上市，爾後也通過歐洲 EMA 及我國食藥署核可。此藥臨床結果顯示，在發病前就開始給予預防性治療，是最佳的黃金治療期。

【Spinal Muscular Atrophy 脊髓性肌肉萎縮症】

【發生率】

發生率約為 1/10,000~1/25,000

帶因率: 1/40 ~ 1/60

【基因機制】

與 SMA 相關的基因為落在第五號染色體長臂之兩個「運動神經元存活(Survival of motor neuron)」基因，SMN1 及 SMN2。這兩個基因之序列幾乎一模一樣。

一個人帶因或患病與否取決於正常功能的 SMN1 基因數量。而 SMN2 基因則與患者的臨床表徵輕重程度有關。

SMA 患者通常完全沒有功能正常的 SMN1 基因。帶因者通常只具有一套功能正常的 SMN1 基因。而非帶因且無臨床症狀的健康人，則具有二套以上功能正常的 SMN1 基因。

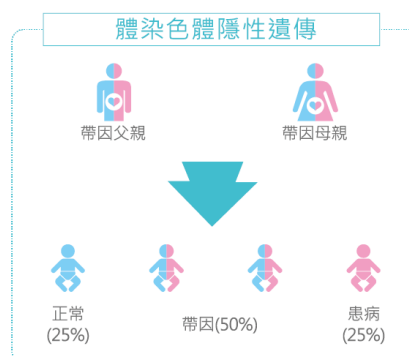
約 95% 的 SMA 患者是因為 SMN1 基因中第七及第八外顯子(exon 7 and 8)缺失而致病。其他患者，則可能是在 SMN1 基因上發生單一位點突變或其他變化而致病。

SMA 患者的 SMN2 基因數量和其臨床表徵成正相關。一般而言，SMN2 數量越多，發病年紀越晚，臨床表徵越輕微。

【遺傳模式】

體染色體隱性遺傳疾病

若父母皆為帶因者，則每一胎不管男孩或女孩皆會有 1/4(25%)的機會成為患者。



【基因檢測】

帶因篩檢

- **原理：**由於約 95% 的 SMA 患者是因其 SMN1 基因中第七及第八外顯子缺失而致病，故例行 SMA 帶因篩檢最主要是要看受檢者的 SMN1 有無此類型缺失(即偵測受檢者 SMN1 exon7-8 的套數)。
- **分生技術平台：**常見的有 MLPA、RT-PCR、dHPLC。主要偵測 SMN1+/-SMN2 基因數量，但無法偵測基因在染色體上的位置跟排列組合。
- **檢測結果：**常見同時偵測 SMN1 及 SMN2 的數量，故結果通常以 SMN1:SMN2 之比值呈現。此比值代表檢體中，兩基因的總數量，但和兩基因在兩條染色體上之分佈和排列組合沒有關係。

進行健康成人之帶因篩檢時，檢測結果著重在 SMN1 的數量以分辨是否為帶因者，SMN2 之數量較不重要。

SMN1 = 0 套：患者

SMN1 = 1 套：帶因者

SMN1 ≥ 2 套：帶因者風險降低（非零）

<請參考「常見帶因篩檢相關遺傳諮詢 Q&A」>

【Spinal Muscular Atrophy 脊髓性肌肉萎縮症】

患者診斷

除透過以上方法檢測 SMN1 exon 7-8 的套數，有可能需進一步用基因定序方式以檢測 SMN1 基因內罕見單點突變或其他微小變化。

【遺傳諮詢】

孕前

1. 應提供所有已懷孕或計劃懷孕的婦女 SMA 帶因篩檢的檢測選擇
2. 若個案有 SMA 家族史，最好是能在個案做 SMA 帶因篩檢前，便先取得患病家屬的基因確診報告以審核評估。若無法取得患病家屬的基因確診報告，則應建議帶因風險較低無家族史的配偶進行 SMA 帶因篩檢。
3. 若夫妻雙方皆為帶因，下一代有 1/4 (25%) 患病風險。可藉由胚胎著床前基因檢測 (Preimplantation Genetic Diagnosis, PGD, 即新名稱 Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Disorder, PGT-M) 或精卵捐贈的方法來降低下一胎的風險。

產前

1. 應提供所有已懷孕或計劃懷孕的婦女 SMA 帶因篩檢的檢測選擇
2. 若個案有 SMA 家族史，最好是能在個案做 SMA 帶因篩檢前，便先取得患病家屬的基因確診報告以審核評估。若無法取得患病家屬的基因確診報告，則應建議帶因風險較低無家族史的配偶進行 SMA 帶因篩檢。
3. 若夫妻雙方皆為帶因，下一代有 1/4 (25%) 患病風險。可透過絨毛膜或羊水檢測特別針對胎兒 SMA 做檢測，以了解胎兒狀況。

兒科

1. 目前台灣能自費做新生兒 SMA 篩檢，及早偵測及早治療。
2. 針對患者所表現的臨床症狀，給予輔助性治療。
3. SMA 新藥 Nusinersen 已於 2016 年底及 2017 年初分別獲美國食藥署 FDA 及歐盟認可。台灣衛福部食藥署亦於今年 3 月公佈將此藥納入健保給付藥物名單，適用於特定 SMA 型。此藥物若在症狀開始前服用，將獲得最佳效果。

Reference:

Carrier screening for genetic conditions. Committee Opinion No. 691. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017;129:e41–55.

Prior TW and Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. 2000 Feb 24 [Updated 2016 December 22]. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Accessed: 2018 August 2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>



您有遺傳諮詢相關問題嗎?
您還希望〈遺傳諮詢專刊〉討論什麼議題嗎?
讓〈遺傳諮詢專刊〉更好，任何建議請不吝指教!
創源生技遺傳諮詢團隊專用電子信箱：

gcsupport@gga.asia