

留意5症狀

談肌萎縮性側索硬化症（漸凍症）

治療與照護



文·圖／神經部 主治醫師 盧菁華

肌萎縮性側索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis; ALS），俗稱漸凍症、漸凍人，是最常見的成人運動神經元疾病（motor neuron disease-MND），其主要表現為上下運動神經元的退化（Fig. 1A），造成肌肉漸行性地萎縮無力、肢體僵硬、肌束顫動、言語不清、吞嚥困難，最終呼吸衰竭而亡。

無法根治的神經退化性疾病

ALS是一種無法根治的神經退化性疾病，大多數是散發型（sporadic；sALS；無明確家族史），少部分為遺傳型（hereditary；fALS；有家族聚集性），但這兩型臨床表現上並無明顯差異。

不過，ALS本身的臨床異質性很高，病人可以有不同的發作部位及惡化速度。若是影響的範圍特別偏向下運動神經元為主，或是上運動神經元為主，則一般預後較佳（Fig. 1B）。

ALS全世界的盛行率及發生率分別為每年10萬分之4.42及每年10萬分之1.59。有地域上的差異，在西歐最高、亞洲最低。台灣的盛行率及發生率分別為每年10萬分之1.97及每

年10萬分之0.5（Ref 1-3）。

Figure 1. (A) 圖示上運動神經元（upper motor neurons；UMN；blue），傳遞運動皮質的訊號到腦幹的神經核及脊髓的前角細胞之下運動神經元（lower motor neurons；LMN；yellow），再傳遞訊號到顱部及全身肌肉。

(B) 初始退化在腦幹部位的上下運動神經元的ALS稱為Bulbar onset ALS（延髓發病型漸凍人），而初始退化在脊髓部位的上下運動神經元的ALS稱為Limb onset ALS（肢體發病型漸凍人）。

圖示臨床表現為上運動神經元症狀（藍），下運動神經元（黃），以及同時有UMN及LMN症狀（綠）。最常見的是bulbar跟典型limb onset（cervical，lumbar）。比較少見的表現型為flail leg，pyramidal，flail arm，primary lateral sclerosis（PLS；僅上運動神經元退化），progressive muscular atrophy（PMA；僅影響下運動神經元），respiratory onset and hemiplegic。各型態所佔比例已列出。

圖示中（C）ALS跟FTD是屬於同一疾病譜系。ALS在譜系的一端，純粹只表現上

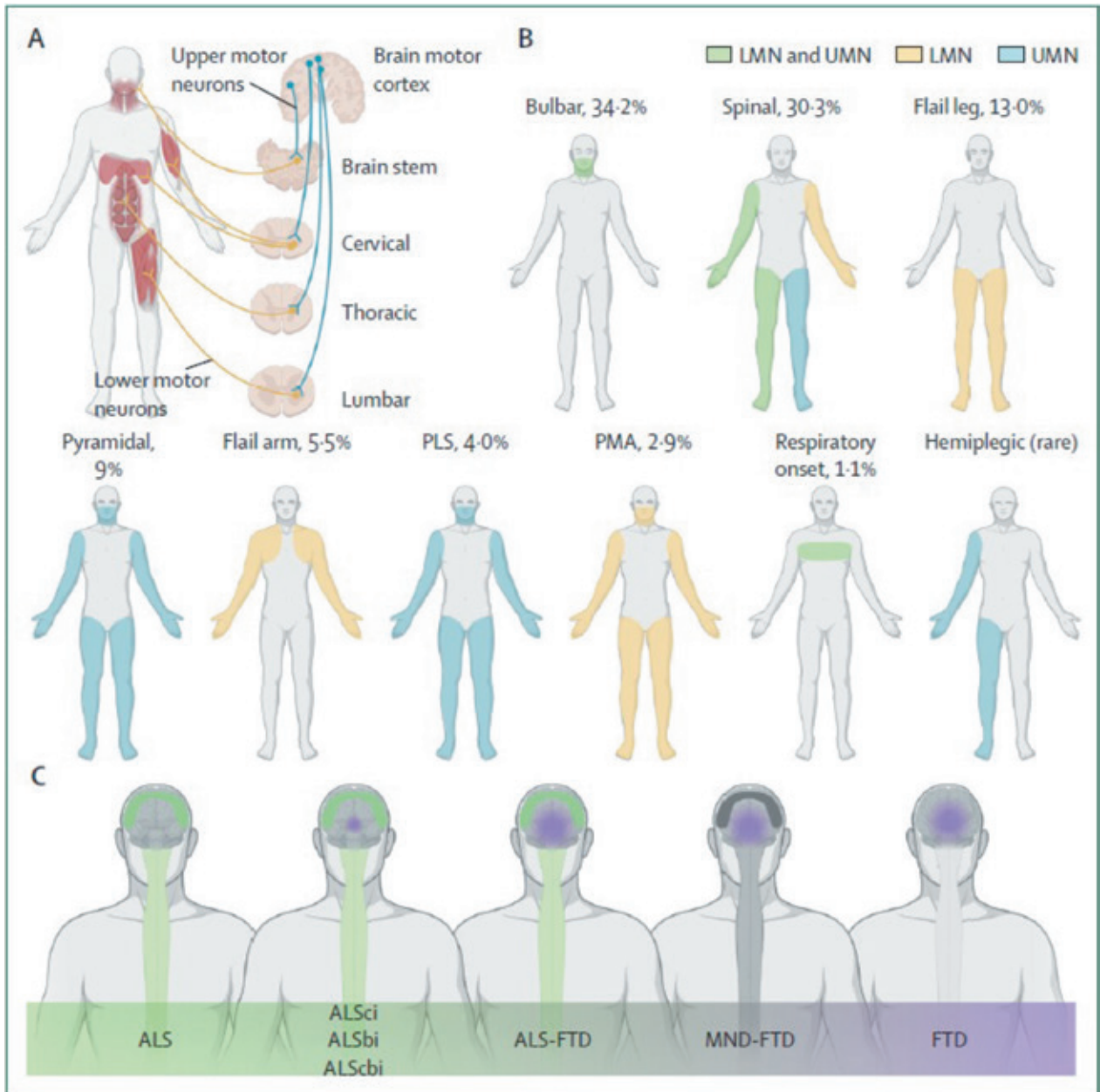


Figure 1. Amyotrophic lateral sclerosis phenotypic variation and spectrum with frontotemporal dementia.

下運動神經元的退化。FTD則在譜系的另一端，純粹只表現行為及認知的缺損。在這兩端之間則有：符合ALS診斷但是不到FTD又有認知（ALSci；ALS cognitive impairment）或行為（ALSbi；ALS behavior impairment）

缺損，或兩者兼具（ALSbi；ALS cognitive and behavioral impairment），同時符合ALS與FTD診斷標準（ALS-FTD），符合FTD診斷但是有不足以診斷ALS的運動神經退化症狀（MND-FTD）（Ref 2）。

耗時的診斷過程及最新標準

ALS診斷主要靠辨識其臨床表現佐以適當的影像檢查，神經肌肉電生理檢查，血液及腦脊髓液檢查，並排除所有臨床表現類似的其他疾病（clinical mimic）。持續惡化的無痛性肌肉萎縮無力及廣泛的肌束顫動，是臨床診斷的重要依據。

診斷過程很耗時，一般約需約8-15個月的時間（Ref 4）。最新的診斷標準為Gold Coast Criteria（Fig 2；Ref 5）。主要是因為ALS的發病一般是慢慢開始，初期跟其他許多常見的疾病的表現有點類似，例如壓迫性的神經病變造成的腕隧道症候群或是肘隧道症候群。若是沒有經過詳細檢查就安排手術，通常手術不僅無效且對病人後續的預後也是較差的。

美國手外科醫學會在2023有一篇研究在探討對於ALS病人的誤診（Ref 6），文中提到1990年的文獻有報導在33名ALS病人約有43%一開始有被誤診為其他疾病（Ref 7）。2006年的文獻則是報導260位ALS病人的病歷紀錄顯示約有13%的病人，在診斷ALS的五年內接受了不適當的手術（Ref 8）。於是，美國手外科醫學會對其會員進行了一項調查：

“Have you ever performed or assisted in nerve decompression surgery on a patient who was later diagnosed with Amyotrophic Lateral Sclerosis（ALS）？”結果大約11%有回覆問卷的會員們有過這種經驗。因此，學會建議要對一些臨床表現有警覺：

- ❶ 缺乏感覺症狀。
- ❷ 在多個體節有嚴重的無力與肌肉萎縮。
- ❸ 症狀隨時間逐漸廣泛地惡化。
- ❹ 有肌束顫動（臉、舌頭、全身肌肉）。

❺ 有延髓症狀，如舌頭萎縮、講話及吞嚥困難。

流病學上有個發現，是臨床症狀發生到診斷確定的時間長短跟病人的預後有負相關，也就是越快確定診斷的病人預後越差。ALS是一種惡性度高但臨床變異性也高的神經退化性疾病，大約五成病人在症狀發生的三年左右死亡，但有少數進展緩慢的個案病程可長達十多年（Ref 1-2）。

基因研究進展及病理機轉

經過近二十年大量投入的研究，現已了解ALS不單單只是大腦皮質的上運動神經元及腦幹與脊髓的下運動神經元（upper motor neuro，lower motor neuron）之退化。現已知ALS與額顳葉型失智症（Frontotemporal dementia；FTD）屬於同一疾病譜系（disease spectrum），有相同的基因突變並有重疊的臨床表現（Fig. 1C）。大約有15%的ALS病人同時符合FTD的診斷條件；反之，在行為變異型額顳葉失智症（behavior variant FTD；bvFTD）及原發性進行性失語症變異型顳葉失智症（primary progressive aphasia variant FTD；FTD-PPA）的病人中，則分別有15%及18%的病人同時有ALS的診斷（Ref 9-10）。

目前約有超過40種ALS相關的基因被發現（Table 1），其中C9orf72、SOD1、TARDBP及FUS的突變是最常見的（Ref11）。其中一部分基因同時能造成ALS-FTD如C9orf72、TBK1、UBQLN2、VCP等。透過這些基因影響的生理機轉，我們得以了解ALS的病理機轉。許多ALS相關的基因集中在蛋白質降解途徑，影響RNA代謝，DNA修復及軸突運輸功能（Fig. 3）。

The Gold Coast Diagnostic Criteria for Amyotrophic Lateral Sclerosis^a

Progressive motor impairment documented by history or repeated clinical assessment, preceded by normal motor function

AND

Presence of upper^b and lower^c motor neuron dysfunction in at least one body region^d (with upper and lower motor neuron dysfunction noted in the same body region if only one body region is involved) OR lower motor neuron dysfunction in at least two body regions

AND

Investigations^e excluding other disease processes

^a Modified with permission from Shefner JM, et al, Clin Neurophysiol.³³ © 2020 Elsevier Ltd.

^b Upper motor neuron dysfunction implies at least one of the following:

- (1) Increased muscle stretch reflexes, including the presence of a reflex in a clinically weak and wasted muscle, or spread to adjacent muscles
- (2) Presence of pathologic reflexes, including the Hoffman sign, Babinski sign, crossed adductor reflex, or snout reflex
- (3) Increase in velocity-dependent tone (spasticity)
- (4) Slowed, poorly coordinated voluntary movement, not attributable to weakness of lower motor neuron origin or parkinsonian features

^c Lower motor neuron dysfunction in a given muscle requires either:

Clinical examination evidence of muscle weakness and wasting

OR

EMG abnormalities that must include:

Evidence of chronic neurogenic change, defined by large motor unit potentials of increased duration or increased amplitude or both, with polyphasia and motor unit instability regarded as supportive but not obligatory evidence

AND

Evidence of ongoing denervation including fibrillation potentials, positive sharp waves, or fasciculation potentials

^d Body regions are defined as bulbar, cervical, thoracic, and lumbosacral. To be classified as an involved region with respect to lower motor neuron involvement, there must be abnormalities in two limb muscles innervated by different roots and nerves, or one bulbar muscle, or one thoracic muscle either by clinical examination or by EMG.

^e The appropriate investigations depend on the clinical presentation and may include nerve conduction studies and needle EMG, MRI or other imaging, fluid studies of blood or CSF, or other modalities as clinically necessary.

Figure 2. The Gold Coast Diagnostic Criteria for ALS. (Ref 5)

目前已知之重要的ALS病理機轉，包含核質運輸缺陷、RNA代謝混亂、蛋白質恆定機制失調、DNA修復功能不足、粒線體功能障礙及氧化壓力、寡突膠質細胞功能障礙、小膠質細胞功能障礙、細胞骨架及軸突運輸缺陷、囊泡運輸缺陷及神經興奮毒性等（Ref 12）。

全面的照護起始於細心有效率之診斷

目前可用於ALS的disease-modifying therapy許可藥物，包含Riluzole、Edaravone、Relivrio及Tofersen。Riluzole的作用機轉在減少神經興奮毒性，Edaravone的機轉為減少自由基及氧化壓力，Relivrio則是作用在改善內

質網與粒線體功能。

Riluzole在全世界及台灣使用已久，能延緩疾病的進展效果不是太大。Edaravone及Relivrio目前台灣尚未許可使用，但Edaravone只能用於Limb onset的slow progression的ALS病人。Relivrio是最近新核准的藥物，real world使用上的成效還有待觀察。而Tofersen是一個Anti-sense Oligonucleotide (ASO) 專用於SOD1突變的ALS病人，在臨床試驗階段表現亮眼。若是納入健保罕病給付，預計將有更多SOD1突變的ALS病人能受惠。此外，目前也有針對其他基因突變造成的ALS病人做gene silencing therapies的臨床試驗正在進行中。

對於ALS病人的照護，起始於細心有效率的診斷，需搭配延緩病程發展的藥物，營

養的補充，復健的照護訓練，心理層面的支持，以及家人與病友會的支援。當前中外學者們在學術研究上也是投入大量的心力於發展新的治療方向及藥物，期許未來能使用的藥物也會越來越多，對病人的照護也能更加全面且有效。🌐

參考資料

- Hristelina Ilieva, Mithila Vullaganti, Justin Kwan. Advances in molecular pathology, diagnosis, and treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *BMJ* 2023;383:075037. doi: 10.1136/bmj-2023-075037
- Feldman EL, Goutman SA, Petri S, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2022 Oct 15;400 (10360):1363-1380. doi: 10.1016/S0140-6736 (22) 01272-7.

Table 1. Overview of the most important ALS gene. (Ref 11)

Gene	Chromosome Location	Inheritance Pattern	Segregation in 28 families	Frequency ALS	Frequency ALS	Estimated OR	Phenotype	Implicated Pathway
Rare variants with high effect size (OR>10)								
CharF72	9p21.2	AD	Yes	30-60%	5-10%	13.19-35.57	Adult, Bulbar onset, ALS/FTD	Proteostasis
SOD1	21q22.31	AD	Yes	12-20%	1-2%	54	Adult, Classic, UMN dominant	Proteostasis, Oxidative stress
TARDP	1p36.22	AD	Yes	3-5%	1%	24.57	Adult, Classic, UMN dominant, Early onset, Slow progression	RNA metabolism, Stress granules
FUS	16p11.2	AD, AR	Yes	2-4%	1%	36.19	Adult, Classic, Juvenile: Fast progression	RNA metabolism, Stress granules
TNFR1	12q14.2	AD	Yes	3%	<1%	52.92	Adult, Classic, ALS/FTD	Proteostasis
TUBA4A	2q35	AD	/	<1%	<1%	36	Adult, Classic	Cytoskeleton
UBQLN2	Xp11.21	X-linked, AD	/	<1%	<1%	22.11	Adult, Juvenile, Bulbar onset, ALS/FTD	Proteostasis
VCP	9p13.3	AD	/	1-2%	1%	14.15	Adult, Classic, ALS/FTD	Proteostasis
OPTN	10p13	AD, AR	Yes	1-4%	<1%	13.62	Adult, spinal onset, Slow progression	Proteostasis
NEK1	4q33	AD	/	1-2%	<1%	11.84	Adult, Classic	Cytoskeleton, DNA repair, Cilia
Rare variants with intermediate effect size (1.2<OR<10)								
TIA1	2p13.3	AD	/	2%	<1%	6.9	Adult, Classic, ALS/FTD	RNA metabolism, Stress granules
ATXN2	12q24.12	AD	/	1-2%	1-3%	4.31	Adult, Spinal onset, ALS/FTD	RNA metabolism, Stress granules
ANKK1	10q22.3	AD	Yes	1%	1-2%	4.53	Adult, Bulbar onset	Proteostasis
SOSTM1	5q35.3	AD	/	<1%	<1%	3.91	Adult, Classic, ALS/FTD	Proteostasis
ANG	14q11.2	AD	/	<1%	<1%	3.77	Adult, Classic	RNA metabolism
FRFH1	12q13.12	AD, AR	/	<1%	<1%	3.51	Adult, Spinal onset	Cytoskeleton
PFN1	17p13.2	AD	/	3%	<1%	3.26	Adult, Spinal onset, Flail leg	Cytoskeleton, Mitochondrial dysfunction
SEK1	9q34.13	AD	/	<1%	<1%	3.19	Juvenile	RNA metabolism, DNA repair
SPO11	15q21.1	AD	Yes	<1%	<1%	2.88	Juvenile, Bulbar/spinal onset, Slow progression	Axonal transport
FIG4	6q21.1	AD, AR	/	<1%	<1%	2.56	Adult, Bulbar/spinal onset	Proteostasis
OCTN1	2p13.1	AD	/	<1%	<1%	2.51	Adult, Classic, Slow progression	Axonal transport
ALS2	2q33.1	AD	/	<1%	<1%	2.48	Juvenile, UMN dominant	Proteostasis
VAPB	20q13.32	AD	Yes	<1%	<1%	2.04	Adult, Spinal, UMN dominant	Proteostasis
GLTSD1	2p21.3	AD	/	<1%	<1%	1.89	Adult, Classic	Proteostasis
NEFH1	22q12.2	AD	/	<1%	<1%	1.73	Adult, Classic	Cytoskeleton
C21orf12/FAP4D	21q22.3	NA	/	<1%	<1%	1.65	Adult, Classic	Cytoskeleton, DNA repair, Cilia
CHMP2B	3p11.2	AD	/	<1%	<1%	1.61	Adult, Bulbar onset, ALS/FTD	Proteostasis
CHCHD10	22q11.23	AD	/	<1%	<1%	1.51	Adult, Bulbar onset, ALS/FTD	Mitochondrial dysfunction
KIF5A	12q13.3	AD	Yes	0.5-3%	<1%	1.38	Adult, Spinal onset, Early onset, Slow progression	Axonal transport
Rare variants with small effect size (OR<1.2)								
CONF	16p13.3	AD	/	1-3%	<1%	1.13	Adult, Classic	Proteostasis
Rare variants with unknown effect size								
ERBB4	2q34	AD	/	1%	<1%	NA	Adult, Classic	Tyrosine kinase
HNRNPAL1	12q13.13	AD	/	<1%	<1%	NA	Adult, Spinal onset, Flail arm, slow progression	RNA metabolism
HNRNP2B1	7p15.2	AD	/	<1%	<1%	NA	Adult, Spinal onset, Flail arm	RNA metabolism
MA2K3	5q31.3	AD	Yes	<1%	<1%	NA	Adult, Classic	Proteostasis
SHOMAR1	9p13.3	AD, AR	/	<1%	<1%	NA	Juvenile, Spinal onset, Slow progression	Proteostasis
SPTLC1	9q22.31	De novo	/	<1%	<1%	NA	Juvenile, Spinal onset, UMN dominant	Sphingolipid synthesis
Common variants with small effect size								
Adult, Spinal onset, FL								
LRRC13A	17p13.11	/	/	/	15%	1.12	Adult, Bulbar onset, Fast progression	Synaptic function
ERCC1	5q35	/	/	/	39.2%	NA		Proteostasis
SLC6A8	20q13.13	/	/	/	36.2%	NA		Ion Homeostasis
SCFD1	14q12	/	/	/	33.7%	NA		Proteostasis
RPSA	3p21.3	/	/	/	29%	NA		RNA metabolism
COG3	13q14.13	/	/	/	25.9%	NA		Proteostasis
GPX3	5q33.1	/	/	/	25.2%	NA		Oxidative stress
PTPRN2	7q36.3	/	/	/	12.4%	NA		Tyrosine phosphorylation
HRA	6p21.3	/	/	/	9.6%	NA		Immune response

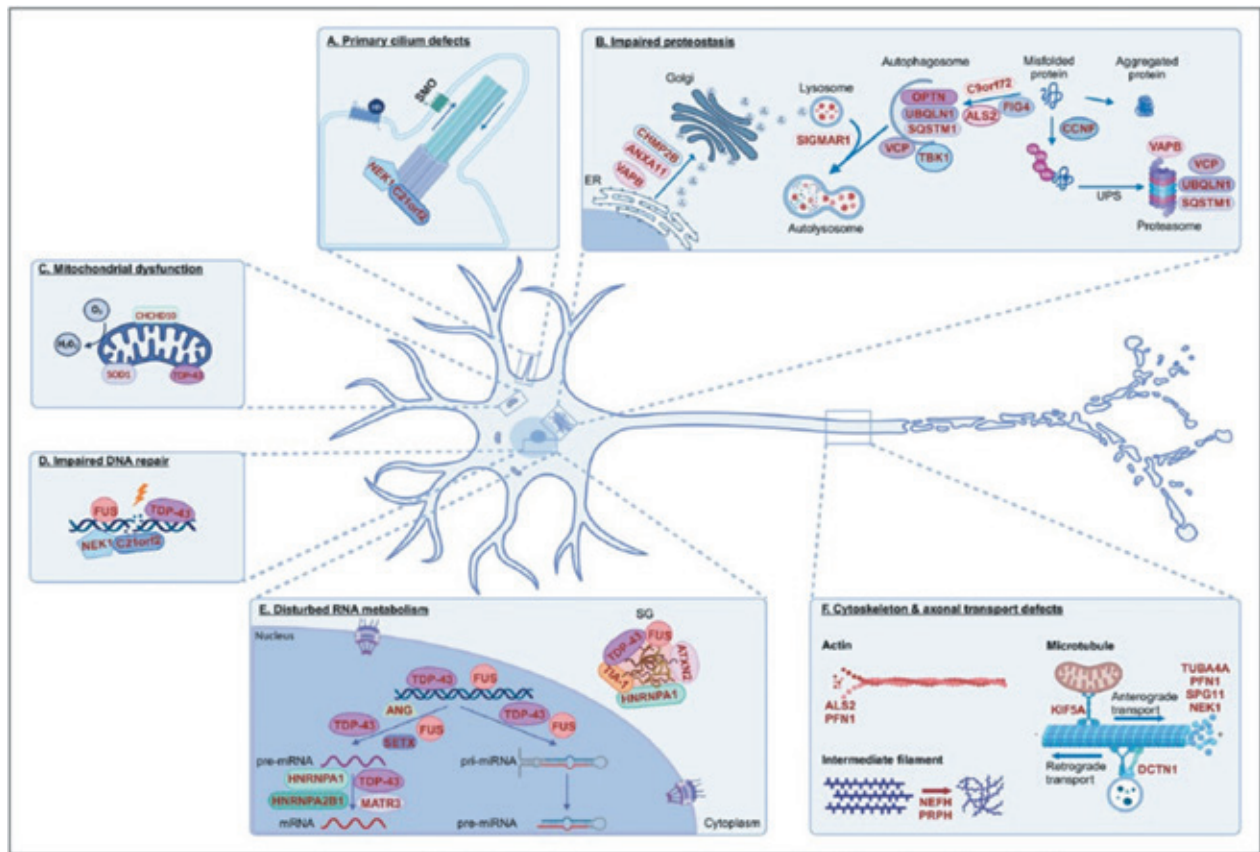


Figure 3. Pathophysiology of ALS. 重要的ALS基因突變造成的病理機轉包含 (A) 原發性纖毛缺陷，(B) 蛋白質恆定機制失調，(C) 粒線體功能障礙，(D) DNA修復功能不足，(E) RNA代謝混亂，(F) 細胞骨架及軸突運輸缺陷。(Ref. 11)

3. Shahrizaila N, Sobue G, Kuwabara S, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and motor neuron syndromes in Asia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016 Aug;87 (8) :821-30. doi: 10.1136/jnnp-2015-312751.
4. Paganoni S, Macklin EA, Lee A, et al. Diagnostic timelines and delays in diagnosing amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014 Sep;15 (5-6) :453-6. doi: 10.3109/21678421.2014.903974.
5. Izenberg A. Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases. *Continuum (Minneapolis Minn)* . 2023;29 (5) :1538-1563. doi: 10.1212/CON.0000000000001345.
6. Thomson CG, Hutchinson PR, Stern PJ. Misdiagnosis in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Hand Surg Am*. 2023;48 (8) :822e826. doi: 10.1016/j.jhsa.2023.03.023.
7. Belsh JM, Schiffman PL. Misdiagnosis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Intern Med*. 1990;150(11):2301.
8. Srinivasan J, Scala S, Jones HR, et al. Inappropriate surgeries resulting from misdiagnosis of early amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2006;34 (3) :359e360.
9. Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology* 2002;59:1077-9. doi:10.1212/WNL.59.7.1077
10. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134:2456-77. doi:10.1093/brain/awr179
11. Nijs M, Van Damme P. The genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2024;37 (5) :560-569. doi: 10.1097/WCO.0000000000001294.
12. Van Damme P, Robberecht W, Van Den Bosch L. Modelling amyotrophic lateral sclerosis: progress and possibilities. *Dis Model Mech*. 2017 May 1;10 (5) :537-549. doi: 10.1242/dmm.029058.