

財團法人罕見疾病基金會九十八年度委託研究計畫

期末報告

計畫名稱：ALS 病患以夜間非侵襲性呼吸器早期介入之療效：隨機對照試驗

研究起訖：(98 年 10 月 1 日) 至 (99 年 09 月 31 日)

申請機構：台大醫院

主 持 人：楊智超

職 稱：主治醫師

聯絡電話：0972653088

計畫聯絡人：蔡伊真

連絡電話：0963413173

傳 真：02-23222890

e-mail：chesthsu@gmail.com

填表日期：2010.10.15

註：期末報告限使用中文撰寫

目 錄

頁 碼

封面

目錄

一、中文摘要 (1)

二、英文摘要 (3)

三、本文 (5)

四、附錄：研究調查問卷、法規及其他重要資料均應列為研究報告附錄 (13)

ALS 功能評估量表 (13)

2010 年漸凍人協會年刊撰文 ()

個案報告表 ()

()

共 (14) 頁

一、中文摘要：請於一千五百字內就本計畫內容作一概述，並依本計畫性質自訂 3~5 個關鍵詞。摘要之內容應包括研究目的、研究方法、主要發現、結論及建議事項。

關鍵詞：肌萎縮性脊髓側索硬化症、非侵襲性陽壓呼吸器、夜間換氣低下

背景及研究目的

呼吸肌功能為ALS病程一重要臨床指標，有些文獻指出當用力肺活量（FVC）< 50%預測值時就易出現換氣低下，學者也發現在呼吸衰竭發生之前，幾乎都會出現換氣低下的情形，然而，ALS病患併發換氣低下的比率未知，預測其發生的因子也不確定。文獻中探討呼吸肌功能相對保持的病人，其夜間呼吸情況的研究更少。非侵襲性陽壓呼吸器（NIV）為ALS病患出現呼吸衰竭時的標準治療方式，依照目前標準的治療指引，使用NIV的時機為(1) FVC<50%預測值，或(2)呼吸困難合併換氣低下。然而，許多學者提出早期使用NIV，使呼吸肌肉得到部分支持，或許可以延緩呼吸衰竭的發生，因此最適當使用NIV的時機及療效至今仍沒有結論。本研究針對呼吸肌功能相對保持（FVC 40%-80%預測值, Pimax <60 mmHg）且臨床上無呼吸衰竭（daytime PaCO₂<50mmHg）的病人，從事一個隨機、控制性(randomized controlled) 的試驗，預計達成以下目標：(1) 探討在ALS病患中，夜間換氣低下（nocturnal hypoventilation）的盛行率（prevalence）；(2) 探討在ALS病患中，預測換氣低下發生的因子；(3) 在合併有換氣低下的ALS病患予以夜間非侵襲呼吸器(NIV)早期治療，對ALS 預後之影響。

研究方法

本研究針對呼吸肌功能相對保持（FVC 40-80%, Pimax <60 mmHg）且臨床上無呼吸衰竭（daytime PaCO₂<50mmHg）的病人，符合試驗納入條件者，接受整夜睡眠檢查（PSG）合併穿皮二氧化碳（PtcCO₂）偵測，若診斷為夜間換氣低下者，將接受1:1隨機分配為呼吸器組（NIV group）及傳統治療組（control group），之後持續追蹤三年。追蹤過程中，傳統治療組若符合使用目前治療準則中需使用NIV的條件，則開始使用NIV，並crossover至NIV組持續追蹤其預後。換言之，傳統治療組依照目前標準的治療準則，在肺功能惡化且合併日間高二氧化碳發生（FVC<50%預測值合併動脈血PaCO₂>50 mmHg）時才開始使用NIV。惟兩組在最後統計時，依照Intention to treat（ITT）原則分析。

主要發現

自 98 年 11 月 1 日至 99 年 9 月 30 日，在本院神經科門診共篩選 48 位 ALS 病患，其中符合收案標準者共 11 人（22.9%），平均年齡為 62.2±10.1，平均身體質量指數(BMI)為 19.9±3.2，平均 FVC 為 1.8±0.7（61.8±9.3 %predict），平均 Pimax 為 30.7±10.9。在接受接受夜間睡眠多項生理檢查後(polysomnography)，有夜間換氣低下者有 5 人，發生率為 50%。比較臨床上有夜間換氣低下(n=5)與無換氣低下病人(n=5)的特徵，前者明顯有較高的年齡(69.2 vs. 56.8, p=0.047)，較嗜睡（Epworth sleepiness score, 13.0 vs. 5.6, p=0.035），Pimax 較差（21.4 vs 36.0, p=0.025）。最後有 2 人進入隨機分配（randomization），1 人為呼吸器組（NIV

group)，1 人為傳統治療組（control group）。呼吸器組的病人因無法耐受呼吸器而中止試驗。

結論與建議

計畫初步結果可達成於本研究的前二個目標:一、在肺功能相對保持且臨床上無呼吸衰竭 ALS 病人夜間換氣低下 (nocturnal hypoventilation) 的盛行率 (prevalence) 高達 50% (5/10)。二、呼吸肌功能相對保持的 ALS 病人卻合併有夜間換氣低下 (nocturnal hypoventilation) 病患的特徵，包含年齡較大、較嚴重的日間嗜睡程度及較差的 Pimax。至於第三個目標關於早期使用 noninvasive ventilation (NIV) 的治療效果，仍需招募更多病患以比較呼吸器組及傳統治療組長時間追蹤方能回答。

二、英文摘要：請於一千五百字內就本計畫內容作一概述，並依本計畫性質自訂 3~5 個關鍵詞。摘要之內容應包括研究目的、研究方法、主要發現、結論及建議事項。

Keywords : Amyotrophic lateral sclerosis, non-invasive ventilation, nocturnal hypoventilation

Study Aims

Amyotrophic lateral sclerosis is the commonest motor neuron disease with incidence of 0.8 per 100,000 person-years in Chinese. Respiratory muscle function has been proposed to be a strong predictor of quality of life (QoL) and survival in ALS. Some studies suggest that most patients with ALS developed hypoventilation when their vital capacity (FVC) is less than 50% of predicted value. However, the incidence of hypoventilation and factors associated with hypoventilation in ALS patients is not clear. Also, there is still no consensus as to which physiologic marker should be used as a trigger for the initiation of non-invasive ventilation (NIV) in ALS patients. The conflicts of studies come from variable subgroup of ALS, pulmonary function at enrollment, techniques used to diagnose ALS, time to apply NIV, and target endpoint. Therefore, this project aimed to study ALS patients who had relatively preserved respiratory muscle function and no respiratory failure at clinical to achieve three goals: (1) To determine the incidence of hypoventilation in ALS patients (2) To identify the clinical characteristics and risk factors associated with hypoventilation in ALS patients (3) To determine the effect of early intervention with NIV on the prognosis of ALS patients

Method

Study design: A randomized, controlled trial

Participants: ALS patients whose FVC 50%-80% of predict, Pimax <60mmHg, and daytime PaCO₂<50mmHg

Protocol: Eligible patients with whole-night polysomnography (PSG) and transcutaneous CO₂ (PtcCO₂). Thirty enrolled patients were randomized to standard treatment or NIV. The primary endpoint of prognosis was the changes of PtcCO₂ and PaCO₂. The secondary endpoint was survival, unexpected admission or clinic visiting, daytime function and QoL (SF36).

Statistic: The baseline demographics of patients with or without hypoventilation were compared to determine the factors associated with hypoventilation in ALS patients. The impact of NIV in ALS patients was determined by comparing the primary and secondary goals between standard treatment and NIV group. A two-sided *p* value of < 0.05 was considered statistically significant.

Result

From Nov, 2009 to Sep, 2010, a total of 48 ALS patients were screened. Eleven patients were eligible for the study. The demographic included mean age 62.2±10.1, mean BMI of 19.9±3.2, mean FVC of 61.8±9.3 %, and mean Pimax of 30.7±10.9. After PSG study and PtcCO₂

monitoring, 5 of 10 (50%) had nocturnal hypoventilation. Compared to patients without hypoventilation, patients with nocturnal hypoventilation were older (69.2 vs. 56.8, $p=0.047$), sleepier (Epworth sleepiness score, 13.0 vs. 5.6, $p=0.035$) and had poorer Pimax (21.4 vs 36.0, $p=0.025$). Two patients entered randomization, with one in NIV group and the other in control group. The one in NIV group dropped out because of poor tolerance of NIV.

Conclusion

The first-year data of our study could have reached the Aim one and two. First, the prevalence rate of nocturnal hypoventilation was 50% in patients with relatively preserved respiratory muscle function. Second, the clinical characteristics associated with nocturnal hypoventilation included older age, higher severity of daytime sleepiness and poorer Pima. However, the Aim 3, the effect of early intervention with NIV on the prognosis of ALS patients, needs more patients and longer follow-up period to determine. The future plan are to (1) Recruit more patients through collaboration with other medical center and promotion of awareness in community (2) Follow-up patients who have normal pulmonary function to determine how long it takes to develop nocturnal hypoventilation (3) Follow-up patients who are randomized to conservative treatment or NIV for three years

三、本文：

請以中文撰寫，內容包含：

1. 研究背景及目的

呼吸肌功能為ALS病程一重要臨床指標，有些文獻指出當用力肺活量（FVC） $< 50\%$ 預測值時就易出現換氣低下，學者也發現在呼吸衰竭發生之前，幾乎都會出現換氣低下的情形，然而，ALS病患併發換氣低下的比率未知，預測其發生的因子也不確定。文獻中探討呼吸肌功能相對保持的病人（FVC 40%-80%, Pimax < 60 mmHg），其夜間呼吸情況的研究更少。非侵襲性陽壓呼吸器（NIV）為ALS病患出現呼吸衰竭時的標準治療方式，依照目前標準的治療指引，使用NIV的時機為(1) FVC $< 50\%$ 預測值，或(2)呼吸困難或日間高二氧化碳，然而，許多學者提出早期使用NIV，或許可以延緩呼吸衰竭的發生，因此最適當使用NIV的時機及療效至今仍沒有結論。

因此，本研究三個目標分為：(1) 探討在ALS病患中，夜間換氣低下（nocturnal hypoventilation）的盛行率（prevalence）；(2) 探討在ALS病患中，預測換氣低下發生的因子；(3) 在合併有換氣低下的ALS病患予以夜間非侵襲呼吸器(NIV)早期治療，對ALS 預後之影響。

2. 研究方法

A.受試者：

本研究針對呼吸肌功能相對保持（FVC 40-80%, Pimax < 60 mmHg）且臨床上無呼吸衰竭（daytime PaCO₂ < 50 mmHg）的病人，設計一個隨機、控制性(randomized controlled) 的試驗。本試驗預計進行三年。

本試驗之主要納入條件為：

1. 臨床確診為肌萎縮性脊髓側索硬化症（ALS）
2. 用力肺活量 (FVC)在 40%至 80%預測值，且口腔最大吸氣壓(Pimax) < 60 mmHg，且日間血中二氧化碳分壓（PaCO₂） < 50 mmHg

本試驗主要的排除條件為：

1. 拒絕參與
2. 嚴重的慢性肺病
3. 嚴重的心血管疾病
4. 活動性感染
5. 在睡眠檢查前三天內需要鎮靜或麻醉類藥物等影響呼吸型態的藥物
6. 活動性的惡性腫瘤
7. 其他的神經肌肉疾病

8. 精神方面的疾病者

符合試驗納入條件者，將接受整夜睡眠檢查（PSG）合併穿皮二氧化碳（PtcCO₂）偵測（以了解是否有夜間換氣低下，其診斷標準為睡眠期最高的二氧化碳濃度超過清醒期10mmHg以上）。

B. 介入性治療：

若診斷為夜間換氣低下者，將接受1:1隨機分配為呼吸器組（NIV group）及傳統治療組（control group），之後持續追蹤三年。追蹤過程中，傳統治療組若符合使用目前治療準則中需使用NIV的條件（即上文所提及之FVC<50%預測值或動脈血氧分析顯示PaCO₂ >50 mmHg），則開始使用NIV，並crossover至NIV組持續追蹤其預後。換言之，傳統治療組依照目前標準的治療準則，在肺功能惡化或呼吸衰竭發生時才開始使用NIV。惟兩組在最後統計時，依照Intention to treat（ITT）原則分析。

C. 追蹤

追蹤期間，將每3個月追蹤下列項目：

- (1) ALS 功能評估量表（ALS Functional Rating Scale）（附件一）
- (2)問卷（嗜睡量表 ESS、SF3 生活品質問卷、醫院憂鬱量表 HADS、匹茲堡量表、睡眠日誌、嗜睡直觀視量表）
- (3)藥物記錄
- (4) NIV使用順適性（呼吸器組）

在試驗進行中，若出現以下的情況，則試驗中止：

- (1)重大副作用事件（Severe adverse effect）
- (2)病人個人因素（無關副作用）
- (3)發生其他嚴重需住院之疾病而必須中斷治療

詳細的追蹤內容，請參閱個案報告表（Case Report Form）（附件二）。

3. 研究結果

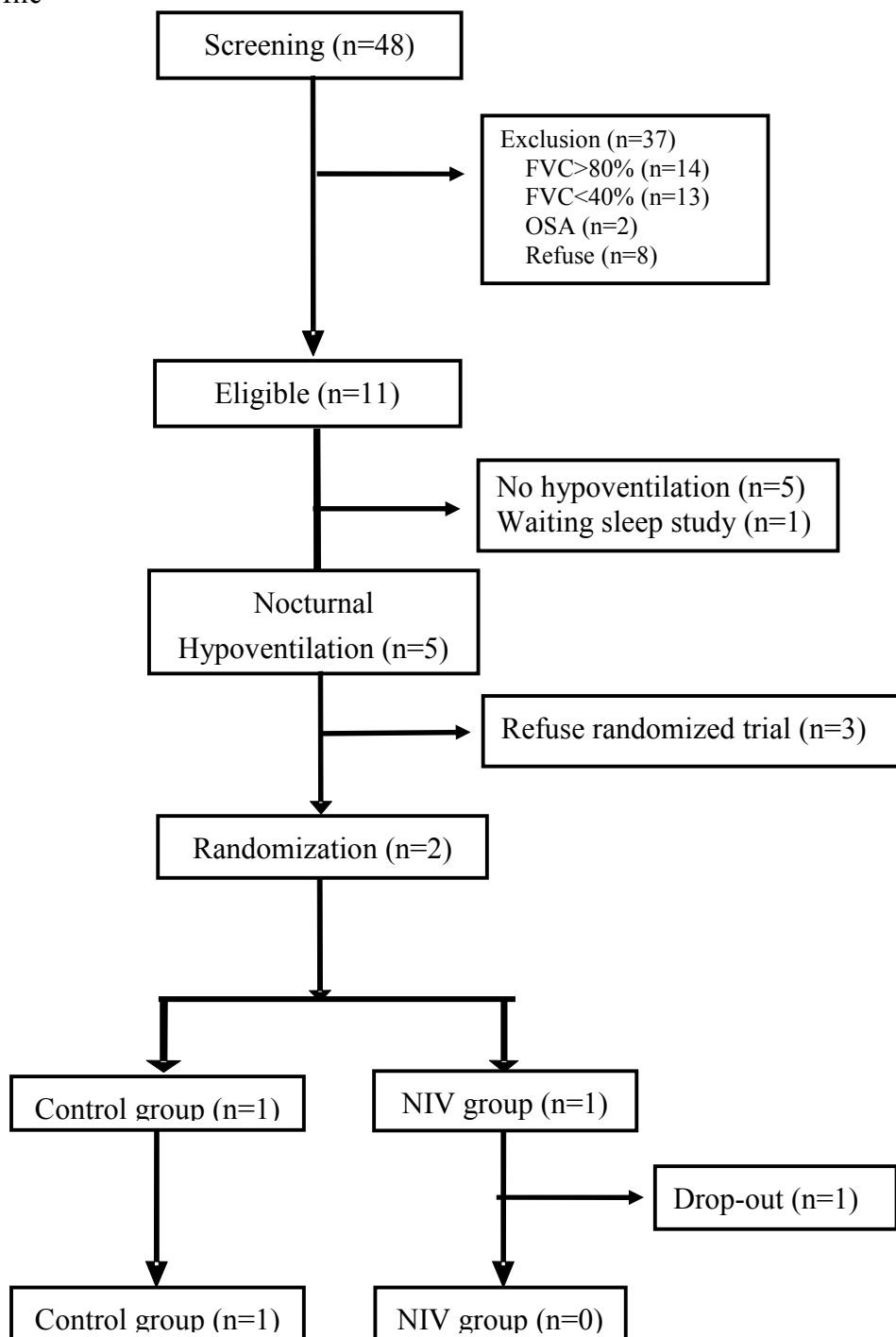
A. 試驗流程及受試者特徵

自98年11月1日至99年9月30日，在本院神經科門診共篩選48位ALS病患，其中符合收案標準者共11人（22.9%），其餘37人因下列其況被排除：

- (1) 肺功能檢查顯示 FVC>80%預測值：14 人（佔 29.2%）
- (2) 肺功能檢查顯示 FVC<40%預測值：13 人（佔 27.1%）
- (3) 已知有阻塞性睡眠呼吸中止症：2 人（佔 4.2%）
- (4) 拒絕加入試驗：8 人（佔 16.7%）

符合收案條件之 11 人，1 人尚未接受睡眠檢查，10 人在接受夜間睡眠多項生理檢查後 (polysomnography)，有夜間換氣低下 (nocturnal hypoventilation) 者有 5 人，其中 2 人拒絕參加試驗，1 人已自行使用 NIV 呼吸器，最後 2 人進入隨機分配 (randomization)，1 人為呼吸器組 (NIV group)，1 人為傳統治療組 (control group)。追蹤過程中，呼吸器組病人 (n=1) 因為無法耐受呼吸器，決定中止試驗 (drop-out) (Fig.1)。

Fig.1 Trial profile



符合收案標準之 11 病人之臨床特徵如 Table 1，平均年齡為 62.2 ± 10.1 ，平均 BMI 為 19.9 ± 3.2 ，平均 FVC 為 1.8 ± 0.7 ($61.8 \pm 9.3\%$ predict)，平均 Pimax 為 30.7 ± 10.9 。

B. 夜間換氣低下症候群發生率及相關臨床特徵

在 10 位接受睡眠檢查病患中，比較臨床上有夜間換氣低下 ($n=5$) 與無換氣低下病人 ($n=5$) 的臨床特徵 (Table 1)，前者有：

- (1) 年齡較大 (69.2 vs. 56.8 , $p=0.047$)
- (2) 較嗜睡：以 Epworth sleepiness scale (ESS) 代表嗜睡程度較嚴重度，則有夜間換氣低下患者有較高 ESS (13.0 vs. 5.6 , $p=0.035$)。
- (3) Pimax 明顯較低 (21.4 vs 36.0 , $p=0.025$)，代表有夜間換氣低下者有較差的呼吸肌力量。
- (4) 夜間最低血氧值較低 (84.8% vs. 90.6% , $p=0.036$)，暗示夜間換氣低下者有較嚴重的夜間缺氧，但夜間缺氧時間 ($\%TspO_2 < 90\%$) 雖有較長的趨勢，但未達統計上之顯著差異 ($p=0.095$)。

重要的是，兩者的日間動脈血血氣 (ABG) 卻顯示 $PaCO_2$ 與 PaO_2 並無顯著差別，證實無法由 ABG 的結果來預測是否有夜間換氣低下的情況。顯示由整夜睡眠檢查 (PSG) 合併穿皮二氧化碳 ($PtcCO_2$) 診斷否有夜間換氣低下，比用臨床症狀或 ABG 預測來的準確。

Table 1. Clinical Characteristics of eligible patients (FVC 40%-80%predict, Pimax<60)

	All eligible patients (n=11)	No nocturnal hypo entilation (n=5)	Nocturnal hypoventilation (n=5)	P value
Age, year	62.2 ± 10.1	56.8 ± 7.3	9.2 ± 10.5	0.047*
Male sex, n(%)	6 (54.5)	3 (60.0)	2 (40.0)	1.000 [#]
BMI, kg/m ²	19.9 ± 3.2	18.2 ± 3.9	20.7 ± 1.8	0.175*
Neck circum. ,cm	35.6 ± 4.2	33.0 ± 3.5	37.2 ± 3.8	0.115*
Waist circum., cm	84.3 ± 13.1	78.6 ± 16.0	90.8 ± 8.6	0.075*
ESS	9.4 ± 5.3	5.6 ± 4.2	13.0 ± 4.4	0.035*
FSS	5.4 ± 1.4	5.0 ± 1.3	5.8 ± 1.7	0.249*
Pulmonary function				
FVC, L	1.8 ± 0.7	1.9 ± 0.5	1.5 ± 0.5	0.175*
FVC%predict	61.8 ± 9.7	59.7 ± 10.2	61.4 ± 9.1	0.754*
FEV1, L	1.5 ± 0.5	1.6 ± 0.4	1.3 ± 0.3	0.173*
FEV1%predict	66.5 ± 13.3	61.0 ± 11.2	70.8 ± 15.8	0.251*
FEV1/FVC,%	84.0 ± 7.9	84.5 ± 9.7	84.1 ± 7.7	0.917*
Pimax, mmHg	29.8 ± 12.0	36.0 ± 7.6	21.4 ± 3.4	0.025*
ABG				

PaCO ₂ , mmHg	39.4±3.0	37.4±3.6	40.8±2.2	0.248*
PaO ₂ , mmHg	96.2±19.0	106.7±25.7	89.2±14.4	0.248*
Polysomnography				
TST, min	270.8±108.1	295.5±37.2	246.0±153.0	0.251*
Sleep efficiency, %	69.4±26.2	78.5±15.4	60.3±33.2	0.465*
AHI	8.6±7.6	5.5±4.6	11.7±9.3	0.251*
Desaturation index	3.6±2.8	2.3±3.2	4.9±1.7	0.168*
Lowest SpO ₂ , %	87.7±4.9	90.6±3.8	84.8±4.3	0.036*
TspO ₂ <90%, %	11.9±27.8	0.5±1.0	23.3±37.6	0.095*
Arousal index	13.4±20.4	6.0±4.1	20.8±28.0	0.175*
Highest PtcCO ₂				
NREM	53.8±7.5	48.7±3.0	58.8±7.3	0.016*
REM	52.2±5.4	49.7±3.0	55.3±6.5	0.050*
Mean PtcCO ₂				
NREM	48.9±7.3	45.1±2.4	52.7±8.8	0.076*
REM	47.5±2.8	46.4±2.5	49.3±2.5	0.180*

Abbreviation: BMI: body mass index; ESS: Epworth sleepiness score; FSS: fatigue severity scale; TST: total sleep time, AHI: apnea-hypopnea index, TSpO₂<90%: % total sleep time with SpO₂<90%; PtcCO₂: transcutaneous CO₂.

* Mann-Whitney test, # Fischer exact test

C. ALS 病患進展至夜間換氣低下症候群

此外，對 FVC>80%預測值的 14 人，從 screening 開始每 3-6 個月（依病人可接受狀況）追蹤肺功能，藉此可以知道在肺功能相對保持的 ALS 病患，病程進展至合併夜間換氣低下症候群約多久(Table2)。

Table 2. Pulmonary function tests of 14 patients with FVC>80%predict

Case no.	最近肺功能日期	FVC	FEV1	Pimax
1	2010-09-07	2.19(114.7%)	1.73(120.2%)	84
2	2010-09-14	2.59(111.9%)	2.36(122.2%)	N/A
3	2010-05-12	4.13(105.0%)	3.42(102.8%)	90
4	2010-09-14	3.78(102.5%)	2.63(86.4%)	N/A
5	2010-06-01	2.6(101.8%)	2.31(108.4%)	51
6	2010-09-28	2.33(101.4%)	1.93(101.4%)	28
7	無法配合檢查			
8	2010-05-13	2.12(100.1%)	1.84(105.4%)	N/A
9	2010-04-26	2.42(100%)	1.98(99.4%)	68

10	2010-07-20	2.28(95%)	2.17(108.2%)	37
11	2010-09-08	2.05(93.6%)	1.88(104.9%)	51
12	2010-05-26	3.11(92.9%)	2.94(106.1%)	83
13	2010-04-16	1.8(84.6%)	1.32(75.6%)	43
14	2010-09-21	1.87(66.8%)	1.66(67.6%)	76

註: No. 14 病人 FVC 已達到 40%-80%預測值，但 Pimax 尚未達收案標準。

4. 結論與建議

計畫初步結果對於本研究的三個目標達成如下：

一、在肺功能相對保持且臨床上無呼吸衰竭 ALS 病人夜間換氣低下（nocturnal hypoventilation）的盛行率（prevalence）：以目前的資料來看，盛行率為 50% (5/10)。

二、ALS 病人有夜間換氣低下（nocturnal hypoventilation）者的臨床特徵，包含較高的年齡、較嚴重的日間嗜睡程度、較差的最大用力吸氣力量，及較嚴重的夜間低血氧。

三、至於早期使用 noninvasive ventilation (NIV) 的治療效果：目前分組受試者中，最長的追蹤時間僅 3 個月，因此，需追蹤更長時間方能比較預後差異。

對於使用 NIV 的適當時機，ABG 顯示 PaCO₂ 與 PaO₂ 無法預測是否有夜間換氣低下的情況，此結果再次彰顯 PSG 檢查的重要性，單靠日間進行的檢驗（肺功能、動脈血氧分析等）無法發現此一潛在異常，然而目前 ALS 病人的治療指引中，並未強調 PSG 的地位，實為一大缺憾。隨著收案人數增加，之後可以嘗試尋找 ESS 及 Pimax 的 cut-off value，並計算其 sensitivity 與 specificity，如此便可指導臨床醫師，判定 ALS 病人在疾病某階段出現夜間換氣低下的可能性。

5. 現今計劃面臨困難以及因應對策

雖然在在肺功能相對保持且臨床上無呼吸衰竭 ALS 病患中，夜間換氣低下比例極高 (50%)，但在門診典型 ALS 病人中呼吸肌功能相對保持者少（以目前篩選 48 人中，僅有 11 人，比率為 22.9%），故能夠進入 randomization 者更少。為了增加病患來源，我們已採取多項增加收案措施，包括：

- (1)自 99 年 3 月起定期每月與漸凍人協會北區志工聯繫，希望能轉介符合收案條件之病友。
- (2)於 99 年 3 月，主持人楊智超醫師及許甯傑醫師至北區漸凍人病友會演講，宣傳本計畫之理念。
- (3)協同主持人許甯傑醫師於 2010 年漸凍人協會年刊「見動 2010」（2010 年 6 月 19 日

出版) 中專文撰寫「早期使用非侵襲性陽壓呼吸器 (BIPAP) 對肌萎縮性脊髓側索硬化症 (ALS) 病人的效果」(附件三), 希望號召病友參與本計畫。

(4)已與台北榮總肺功能室蕭光明醫師主任, 以及神經科蔡清標主任研議兩個醫學中心合作, 希望將來能將計畫擴大成為 multi-center trial。

6. 參考文獻：

- 1 Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, et al. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006; 5:140-147
- 2 Cronin S, Hardiman O, Traynor BJ. Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review. *Neurology* 2007; 68:1002-1007
- 3 Lyall RA, Donaldson N, Polkey MI, et al. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2001; 124:2000-2013
- 4 Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, et al. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force. *Neurology* 1999; 52:1311-1323
- 5 Piepers S, van den Berg JP, Kalmijn S, et al. Effect of non-invasive ventilation on survival, quality of life, respiratory function and cognition: a review of the literature. *Amyotroph Lateral Scler* 2006; 7:195-200
- 6 Ward S, Chatwin M, Heather S, et al. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax* 2005; 60:1019-1024
- 7 Peysson S, Vandenberghe N, Philit F, et al. Factors predicting survival following noninvasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Neurol* 2008; 59:164-171
- 8 Sivori M, Rodriguez GE, Pascansky D, et al. Outcome of sporadic amyotrophic lateral sclerosis treated with non-invasive ventilation and riluzole. *Medicina (B Aires)* 2007; 67:326-330
- 9 Casey KR, Cantillo KO, Brown LK. Sleep-related hypoventilation/hypoxemic syndromes. *Chest* 2007; 131:1936-1948
- 10 International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. Chicago, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005.: American Academy of Sleep Medicine
- 11 Steiropoulos P, Tsara V, Nena E, et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on serum cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2007; 132:843-851

- 12 Rechtschaffen A KA. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: UCLA brain information service/brain research institute, 1968
- 13 Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005; 28:499-521
- 14 Cuvelier A, Grigoriu B, Molano LC, et al. Limitations of transcutaneous carbon dioxide measurements for assessing long-term mechanical ventilation. *Chest* 2005; 127:1744-1748
- 15 Taylor RR, Jason LA, Torres A. Fatigue rating scales: an empirical comparison. *Psychol Med* 2000; 30:849-856
- 16 Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67:361-370
- 17 Lu JR TH, Tsai YJ. Assessment of Health-Related Quality of Life in Taiwan (I): Development and Psychometric Testing of SF-36 Taiwan Version. *Taiwan Journal of Public Health* 2003; 22:501-511
- 18 Doherty LS, Kiely JL, Deegan PC, et al. Late-onset central hypoventilation syndrome: a family genetic study. *Eur Respir J* 2007; 29:312-316
- 19 Caci H, Bayle FJ, Mattei V, et al. How does the Hospital and Anxiety and Depression Scale measure anxiety and depression in healthy subjects? *Psychiatry Res* 2003; 118:89-99
- 20 Tseng HM LJ, Tsai YJ. Assessment of Health-Related Quality of Life (II): Norming and Validation of SF-36 Taiwan Version. *Taiwan Journal of Public Health* 2003; 22:512-518

附錄

附件一

附錄二 肌肉萎縮性側索硬化症功能評估量表(ALSFRS)

姓名：	電話：	代碼：
性別： ☐ 男 ☐ 女 年齡：	發病日期：	
第一次功能分期： ☐ 步行期 ☐ 輪椅期	☐ 臥床期 分級： ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6	
第二次功能分期： ☐ 步行期 ☐ 輪椅期 ☐ 臥床期	分級： ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6	
〔取較低分數計分〕		
	第一次	第二次
1. 語言 4 正常語言功能 3 可察覺到有語言功能障礙 2 重覆說就可讓人聽懂 1 講話需伴隨非語言性的溝通 0 完全喪失功能性語言		
2. 唾液 4 正常 3 口中確實有稍多的唾液，晚間可能會流口水（註：白天不會流口水） 2 中度過多的唾液，可能小量流口水 1 顯著過多的唾液，會有些流口水 0 顯著的流口水，需不斷的使用紙巾或手帕		
3. 吞嚥 4 可正常的吞嚥日常食物 3 初期飲食異常－偶而會噎到 2 需改變食物的黏稠度 1 需要從鼻胃管補充食物 0 不由口進食(全部由靜脈內注射或經腸道灌食)		
4. 寫字 4 正常 3 緩慢或潦草：但所有的字皆可辨識 2 並非所有的字可辨識 1 可握筆，但無法寫字 0 無法握筆		
5. 切割食物及使用餐具 § 對沒有胃造口的患者 4 正常 3 有點緩慢或笨拙，但不需別人幫忙 2 雖笨拙與緩慢，尚可切割大部份的食物；但需要他人稍微的協助 1 需要他人切割食物，但仍可使用餐具，自己慢慢進食 0 需人餵食 § 對胃造口的患者 4 正常 3 笨拙但可自行獨立完成所有操作 2 需協助關緊或打結 1 能稍微協助照顧者 0 無法執行任何任務		

(取較低分數計分)	第一次	第二次
6. 穿著衣褲與個人衛生 4 正常功能 3 能獨立完成自我照顧，但費力或效率低 2 需間歇性地幫助或採用替代方式 1 需看護協助自我照顧 0 完全倚賴他人		
7. 床上翻身與調整床單 4 正常功能 3 有點緩慢與笨拙，但不需別人幫忙 2 可自己翻身或調整床單，但動作相當困難 1 有初步動作，但無法獨自完成翻身或調整床單 0 無法執行		
8. 步行 4 正常 3 顯現步行困難 2 使用輔具走路 1 無法走路，只有功能性動作 0 沒有出現有意義的腳動		
9. 上下樓梯 4 正常 3 緩慢 2 稍微不穩或疲乏 1 需要協助 0 無法上下樓梯		
10. 呼吸 4 正常 3 稍微用力時(例如：走路，講話)會喘 2 休息時會喘 1 間歇性(例如：夜間)使用呼吸器 0 完全倚賴呼吸器 *總分 *評估日期 *治療師簽名		

(篇幅不足，請自行複製)

共 頁 第 頁