

財團法人罕見疾病基金會九十四年度委託研究計畫

期末報告

計畫名稱：台北市教養院院童遺傳及罕見代謝異常疾病篩檢計畫

研究起訖：(2004 年 9 月 1 日) 至 (2005 年 2 月 28 日)

申請機構：臺北市立聯合醫院婦幼院區

主 持 人：蔡立平

職 稱：主治醫師

聯絡電話：(02)66289779 ext 2561

聯 絡 人：蔡立平

傳 真：(02)66289009

e-mail：lptsai@msl9.hinet.net

填表日期：2005 年 9 月 29 日

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、本文 (2-6)

三、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 (7)

共 (7) 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：教養院篩檢，遺傳診斷，串聯質譜儀篩檢，黏多醣症尿液篩檢，

近年來隨著分子醫學及電腦技術的突飛猛進，許多診療技術已有十足的進步，對於智障成因的探討及預防，都提供許多方面的協助。所以，本研究打算針對教養院內十五歲以上，過去未曾接受過先進醫療診斷及串聯質譜儀篩檢的院生，進行遺傳及罕見代謝疾病的篩檢，希望能瞭解這類疾病在台灣教養系統的公共衛生資料；同時也能發現病因，以為適當的家族遺傳諮詢，達到預防個案在家族中再發的最終目的。

我們組成一個臨床工作團隊，直接進入教養院訪視患者。每次訪視的人員包括一位遺傳科醫師、一位社工員及兩位醫檢師，所有個案都經家長同意後才進行檢查。內容有理學檢查，同時配合院方所提供的殘障手冊內容及家族史，安排相關的血液及尿液分析，項目包括串聯質譜儀篩檢先天代謝疾病、高解析度染色體分析、螢光原位雜交(小胖威利、威廉氏症…)、黏多醣症的尿液分析及特殊疾病的生化血清檢查。

總共有 339 例個案進行，有 10 人為單純肢障患者，2 人為聽障，7 人為單純精神障礙的患者外，其餘 320 人都有智障。串聯質譜儀分析中有一例智障合併癲癇及一例唐氏症患者發現 C8 指數偏高，但是 C6 及 C10 值都正常，仍須進一步複檢，但是推斷罹患中鏈脂肪酸代謝異常的機會不大。220 例個案進行高解析度染色體分析，共有 53 位有染色體異常，含 34 例唐氏症患者，16 例其他染色體異常，及 3 例螢光原位雜交分析異常個案，整體的發生率約 15.7% (53/339)。276 例個案進行黏多醣症尿液分析，其中有 6 例發現初檢值異常，建議再針對這六例收集清晨起床的第一次濃縮尿液，再分析一次，以釐清是否患病的可能。有 26 例唐氏症患者進行 anti-microsomal 抗體分析，陽性個案有 6 例；進行 antithyroglobulin 抗體分析有 27 例，陽性個案有 2 例，這 2 例也同時為 anti-microsomal 抗體陽性。一例 (1/26) 唐氏症合併甲狀腺功能低下的個案，亦為抗體陽性個案，須積極補充甲狀腺素治療。沒有唐氏症病患出現甲狀腺功能亢進。

無論是確切診斷或初檢不明須再複檢的個案，我們都已正式通知教養院，轉介患者至台北市各遺傳專科醫師安排進一步諮詢。本計畫已成功地運作在教養院進行遺傳或罕見疾病的篩檢模式，將可進一步推廣至尚未檢查過的教養單位。各項疾病在台北市教養院生的發生率，一來透過診後的資料收集，二來再進行更多個案的篩檢，將可以得出正確的資料。

二、本文：

一、研究背景及目的

身心障礙包含各種器官的殘障，北部教養院所收留的院生又以智障為主體，單純以肢障、情障、精障、聽障等，而沒有合併智障的院生，不足所有收留總數的十分之一。而智障本身所涵蓋的原因，先天性的因素方面有母體內感染、染色體異常、遺傳性疾病、代謝異常等，後天的因素有因為周產期感染、顱內出血、缺氧…等所造成出生後的腦病變。然而過去由於檢驗技術的限制、保守性的民風，使得醫療界無法有效地掌握智障的原因。近年來隨著分子醫學及電腦技術的突飛猛進，許多診療技術已有十足的進步，對於智障成因的探討及預防，都提供許多方面的協助。

傳統型新生兒先天性代謝異常篩檢，自民國 74 年於國內全面推行，至今已將屆滿二十個年頭，民眾篩檢普及率高達 99% 以上，檢查項目包括：苯酮尿症、先天性甲狀腺低能症、高胱氨酸尿症、半乳糖血症及葡萄糖-6-磷酸鹽去氫酶缺乏症（蠶豆症）等五種。近年來，另一項以 Tandem Mass——串聯質譜儀為篩檢工具的新一代篩檢方式，可篩檢三十多種先天代謝疾病，搭配方便又經濟的傳統型篩檢流程，可以使新生兒篩檢作業更具備完整性。然而這項技術在台灣篩檢的應用，也是只有五年的歷史。

其他技術，諸如染色體檢查的解析度、智障疾病（如 X 染色體脆折症、小胖威利、威廉氏症…）的基因診斷、黏多醣症的尿液分析等，在近十年台灣的醫療都有明顯的進步。所以，本研究打算針對教養院內十五歲以上，過去未曾接受過先進醫療診斷及串聯質譜儀篩檢的院生，進行遺傳及罕見代謝疾病的篩檢，希望藉著此先驅的小型研究，能瞭解這類疾病在台灣教養系統的公共衛生資料；同時也能發現病因，以為適當的家族遺傳諮詢，達到預防個案在家族中再發的最終目的。

二、研究 方 法

病患來源：

在台北市各公私立教養院中，我們挑選收容十五歲以上院生為主的教養院為採檢的對象，包括了公立的陽明教養院及私立的十一家教養機構。總共發出約 950 份的家長同

意書，其中陽明教養院約 450 位及私立教養院約 500 位。結果在陽明教養院僅有 11 位願意接受檢查，而私立教養院則有 328 位接受。

臨床訪視及檢體採樣：

我們組成一個臨床工作團隊，直接進入教養院訪視患者。每次訪視的人員包括一位遺傳科醫師、一位社工員及兩位醫檢師，所有經家長同意檢查的個案大多由醫學遺傳學的專科醫師，或少部份由遺傳學研究醫師親自進行理學檢查，配合院方所提供的殘障手冊內容及家族史，安排相關的血液及尿液分析。

檢體檢驗項目：

1、串聯質譜儀分析：

所有個案，不論是否有任何已知的病因，一律滴血片進行串聯質譜儀分析。

2、染色體分析：

初期 2/5 評估的個案，經遺傳科醫師診視後，認為須進行染色體分析的個案，才進行之。後期 3/5 個案因經費寬裕，一率進行染色體分析。

3、黏多醣症尿液分析：

若診斷為唐氏症患者則無須做此檢查。而除了陽明教養院檢體收集失敗外，其餘 11 家教養院均配合收集尿液檢體。其中兩家只有在醫師判斷須進行檢查才進行外，其餘九家所有患者一律進行此項尿液篩檢。

4、生化血清檢查：

所有唐氏症的患者，一律進行甲狀腺功能分析，包括 T3、FT4、TSH 及自體免疫抗體 anti-microsomal Ab、antithyroglobulin Ab。

懷疑為不明原因的肌病變個案，會進行 CPK 分析。須排除 Lesch Nyhen 症候群的患者，安排血中尿酸分析。

三、研究結果

所有參與的 339 位院生中，有 10 人為單純肢障患者，2 人為聽障，7 人為單純精神障礙的患者外，其餘 320 人都有智障。在嚴重度方面，18 人是輕度，120 人是中度，133 人是重度，68 人是極重度。

1、串聯質譜儀分析：

總共有 339 例個案進行串聯質譜儀分析。其中有一例智障合併癲癇及一例唐氏症患者發現 C8 指數偏高，但是 C6 及 C10 值都正常，仍須進一步複檢。其餘檢體都正常。

2、染色體分析：

共有 220 例個案進行常規高解析度染色體分析。

臨床上診斷為唐氏症的患者共 34 例，其中只有 16 例進行染色體分析。結果 14 例為典型唐氏症核型，1 例為嵌鑲性核型，1 例為典型唐氏症核型合併性染色體嵌鑲性核型，沒有發現轉位個案。

有 6 例進行螢光原位雜交，測試項目分別為 1 例狄喬治症候群，2 例威廉氏症，3 例普瑞德威利症候群。結果檢查出 1 例威廉氏症，2 例普瑞德威利症候群（1 例之前已有診斷）。

其餘染色體異常結果詳見附錄 Table。其中體染色體異常共 12 例，性染色體異常共 4 例。

3、黏多醣症尿液分析：

共有 276 例個案進行黏多醣症尿液分析，其中有 6 例發現初檢值異常，臨床上的表現均為智障患者，兩例合併癲癇，一例合併嚴重自閉。

4、生化血清檢查：

總共診斷為唐氏症的患者共 34 例。在他們甲狀腺功能分析方面，進行抽血分析的有 26 例。其中一例為甲狀腺功能低下（T4：2.1、T3：100、TSH：348），該例同時也合併 anti-microsomal 抗體陽性反應（6400X）。有 5 例個案為甲狀腺刺激素過高症（ $20 > TSH > 4$ ），但是 T4 是正常的。這 5 例中有 4 例是 anti-microsomal 抗體陽性個案。

甲狀腺自體免疫抗體方面，有 26 例進行 anti-microsomal 抗體分析，而出現陽性個案有 6 例；進行 antithyroglobulin 抗體分析有 27 例，出現陽性個案有 2 例，這 2 例也同時為 anti-microsomal 抗體陽性個案。

進行 CPK 檢查的個案共 70 位，其中有 1 位結果明顯偏高（435），須懷疑為肌病變個案；另外有三位指數略高於正常值（213、228、230），可再複檢。

有 4 例因懷疑為 Lesch-Nyhan 症候群而接受尿酸檢驗，結果都正常。

四、討 論 與 建 議

智障學童的檢查在過去已有多位前輩曾經進行過，比較大規模同時也是最近一次的報告是民國 87 年侯家瑋等醫師，針對 11892 名啟智學校的學生所做的照片篩檢及抽血分析

(Hou et al. 1998)。但是自從這份報告至今，也已有 7-8 年的間隔，而在這 7-8 年間，許多實驗室診斷的技術及臨床上對於疾病的認識與瞭解，已有許多進步。所以，我們試著以目前國內可以診斷的工具，再一次的針對這些教養院的患者進行遺傳疾病的訪視及檢驗，期待能有不一樣的結果，以利於進一步的遺傳諮詢。

在代謝性疾病串聯質譜儀檢查方面，兩側 C8 指數偏高的患者（一例為唐氏症），其偏高的程度約為篩檢值 0.157 (umol/L) 的 3 倍，但是其 C10 的值沒有增高，尚不足以診斷為中鏈脂肪酸代謝異常疾病。

所以，在這次的串聯質譜儀檢查中，並沒有找出具先天代謝異常的個案。探究其原因，可能罹患這些代謝異常的個案，其病況較教養院的個案更嚴重、早期死亡，或是長期臥床不克住在教養院內，以致於沒有檢查到。此外，本次檢查個案只有 339 位，個案數也偏低，或許再多檢查一些個案，尤其是重症或極重度的個案，才能更進一步瞭解這類先天性代謝異常疾病在教養院生的疾病原因上所扮演的角色。

在染色體檢查方面，共有 53 位院生被檢查出有染色體異常，含 34 例唐氏症患者（其中只有 16 例有進行核型分析），16 例其他染色體異常，及 3 例螢光原位雜交分析異常個案，整體的發生率約 15.7% (53/339)，與侯氏等人的資料 15.9% 相若。然而，探究其內容，唐氏症的個案在侯氏的報告中佔 82.4%，其他染色體異常僅佔 17.6%，而本計畫則分別佔 64% 及 36%，這個數字說明了，其他染色體的異常，透過目前高解析度染色體分析及螢光原位雜交等技術的提升，更有機會被診斷出來。部分不平衡轉位的個案，更可以經由父母親染色體的追蹤，達到預防家族中不幸個案的再發。

另外值得一提的是，由於這次是由具遺傳專科身份的醫師親自訪視，對於個案診斷的精準度在這次的螢光原位雜交分析中也表現出來，診斷率達 50% (3/6)，同時有兩例為 fresh case，顯示教養院個案的原因探查上，經由專業遺傳專科的評估，是有其必要性的。

在黏多醣症的篩檢方面，有六例顯示有異常的初檢值，但是據檢驗的莊博士透露：在初步二維電泳生化分析上，這六例並沒有呈現有意義的結果。或許是因為尿液太稀的緣故，所以建議再針對這六例收集清晨起床的第一次濃縮尿液，再分析一次，以釐清是否患病的可能。不過就臨床的表現來看，這六例都是智障表現，其中一例為重度自閉患者，且經專家審視過並沒有懷疑為第一、二型黏多醣症的前提下，第三型黏多醣症更須要小心地排除，畢竟第三型的患者是臨床上最容易被忽略的。(Lee-Chen et.al, 2002)

在生化血清檢查方面，我們發現一例 (1/26) 唐氏症合併甲狀腺功能低下的個案，須

積極補充甲狀腺素治療。沒有唐氏症病患出現甲狀腺功能亢進。但是在自體免疫抗體的篩檢方面，唐氏症合併陽性自體免疫抗體的比例在本計劃內達 23% (6/26)，這些個案應該就是甲狀腺功能異常的高危險群患者，比如這一例甲狀腺功能低下的個案本身也是自體免疫抗體陽性。另外五例甲狀腺刺激素過高症的患者，也有四例有自體免疫抗體陽性反應，更應列為定期追蹤，若發生甲狀腺功能低下時就可以馬上投藥治療。

觀察唐氏症家長們的就醫習慣，往往在幼年期會有意願做定期醫療追蹤，但是青春期的時候，可能家長照顧的重心較偏重於職場的訓練，而忽略定期就醫的必要性；但是自體免疫抗體的發生，反而是進入青春期後有較高的趨勢，若是因此而疏忽醫療的追蹤，導致這些可以靠甲狀腺藥物控制的合併症，沒有得到適當的醫療，是相當可惜的。所以定期進入特殊單位進行唐氏症成人患者的血液檢查，或是呼籲病友團體的重視，是有其必要的。

隨著診斷工具的進步及方便性，應用於本次教養院院童遺傳及罕見代謝異常疾病篩檢計劃，明顯地可以診斷或找出高危險群須要追蹤的患者，透過諮詢，可以達到疾病合併症控制或遺傳疾病預防的目標。無論是確切診斷或初檢不明須再複檢的個案，我們都已正式通知教養院，轉介患者至台北市各遺傳專科醫師安排進一步諮詢。本計畫已成功地運作在教養院進行遺傳或罕見疾病的篩檢模式，將可進一步推廣至尚未檢查過的教養單位。各項疾病在台北市教養院生的發生率，一來透過診後的資料收集，二來再進行更多個案的篩檢，將可以得出正確的資料。

五、參考文獻

1. Hou JW, Wang TR, Chuang SM: An epidemiological and etiological study of children with intellectual disability in Taiwan. *Journal of Intellectual Disability Research* 1998; 42:137-43.
2. Lee-Chen GJ, Lin SP, Lin SZ, Chuang CK, Hsiao KT, Huang CF, Lien WC: Identification and characterization of mutations underlying Sanfilippo syndrome type B. *Journal of Medical Genetics* 2002; 39:e3

附錄：

Table

個案代碼	診斷	判讀	建議事項
A001	46, XX, del(10)(q26.2)	非平衡性構造異常	父母親血液染色體檢查
A015	46, XY, add(4)(q35.2)	非平衡性構造異常	父母親血液染色體檢查
A019	46XY, del(11)(q13.5q22.2)	非平衡性構造異常	父母親血液染色體檢查
B016	47, XY, +mar	非平衡性構造異常	遺傳諮詢及進一步分子生物學檢查
C004	46, XY, inv dup(8)(p21.1p23.1)	非平衡性構造異常	父母親血液染色體檢查
D004	45, X[5]/47, XXX[1]/46, XX[114]	鑲嵌型性染色體數目異常	遺傳諮詢
D023	47, XXY	性染色體數目異常	遺傳諮詢
D024	46, X, i(X)(q10)	非平衡性性染色體構造異常	遺傳諮詢
F020	46, XX, der(4)t(4;18)(q23;q22.1), der(18)t(4;18)(q25;q22.1)	非平衡性構造異常	父母親血液染色體檢查
F028	46, XX, add(20)(q13.3)/46, XX	非平衡性構造異常	遺傳諮詢
H009	45, X/46, X, +mar (98/22)	鑲嵌型體染色體數目異常	遺傳諮詢
L027	46, XY, del(11)(p11.12)	非平衡性構造異常	父母親血液染色體檢查
L028	46, XX, add(16)(q24)/46, XX (73/39 cells)	鑲嵌型非平衡性構造異常	遺傳諮詢
L030	46, XY, r(22)(p13q13.3)	非平衡性構造異常	遺傳諮詢
J003	46, XY, del(2)(q32.2q33.2)	非平衡性構造異常	父母親血液染色體檢查
J007	45, X/46, XX (4/116 cells)	鑲嵌型性染色體數目異常	遺傳諮詢