

財團法人罕見疾病基金會 93 年度委託研究計畫

研究報告

(自 93 年 7 月 至 94 年 1 月止)

計畫名稱：全國性孕婦海洋性貧血篩選計劃實施後所出生之重度海洋性貧血病患出生原因之探討

研究起訖：(93 年 7 月 1 日到 94 年 1 月 31 日)

申請機構：台灣海洋性貧血協會

主 持 人：林凱信

職 稱：理事長、教授

聯絡電話：02-23891250

聯 絡 人：林凱信

傳 真：02-23891362

e-mail：thala@ha.mc.ntu.edu.tw

填表日期：

註：研究報告限使用中文撰寫

目 錄

頁 碼

封面

目錄

一、中文摘要	(3)
二、英文摘要	(4-5)
三、前言	(6)
四、圖一	(7)
五、材料與方法	(8)
六、出生原因調查	(9)
七、圖二	(10)
八、表一	(11)
九、基因突變檢查	(12)
十、表二	(13)
十一、討論	(14-16)
十二、參考文獻	(17)

共 (17) 頁

中文摘要

背景與目的：治療重度海洋性貧血需終身定期輸血及每天皮下注射排鐵劑。會對社會、家庭、醫療及經濟，帶來相當沉重的負擔。因此，政府於 1993 年起開始實施全國性孕婦海洋性貧血篩檢計劃，希望早期發現，好讓父母能在充分的考量後，做出明智的決定。經過政府 11 年的努力，我們希望檢視計劃實施後，病患出生的原因及基因突變的情形，做為日後篩檢計劃進一步改進的基礎。

材料與方法：透過負責照顧病童之醫師的介紹及幫忙，我們電話訪問及親自拜訪病童及家屬，了解其出生的原因及採血進行乙型海洋性貧血基因突變的檢測。

結果：64 位 1994 年之後出生之病患定期於醫院追蹤治療，其出生原因包括未接受產檢；醫師未查出母親為帶原者；醫師查出母親為帶原者，但父親不願抽血檢查；醫師查出母親為帶原者，但父親檢查時誤判為正常，故未作產前診斷；醫師查出父母親均為帶原者，但未建議要作產前診斷；不願意做產前診斷；產前診斷錯誤；太晚進行產前診斷，以致無法進行流產手術；在非認證的醫療機構進行產前診斷，沒有得到明確的診斷；產前診斷採樣失敗後未再尋求其他的診斷方法；宗教因素；父母親均非帶原者等。40 位病患接受基因突變分析，共發現 12 種不同的基因突變，其中 85.1% 為常見的四種突變之一。

討論：雖然海洋性貧血篩檢計劃實施的成效卓著，但少數婦產科醫師專業知識顯然不足，如何提昇民眾常見遺傳疾病的相關知識，及針對臨床醫師定期繼續教育時為當務之急。另外，外籍新娘帶來新的突變，需正視並有效篩檢。

英文摘要

Background and Purpose : In Taiwan, the prevalence of β -thalassemia trait is at least 1.1%. The treatment of thalassemia major is a heavy burden to both family and government. The Taiwan government initiated a National Screening Program in 1993. Herein we examine the reasons for the birth of patients with thalassemia major born after 1994.

Methods : Data of patients were obtained via the help of Taiwan Thalassemia Association and pediatric hematologists taking care of patients with thalassemia major. DNA analysis was performed for 40 patients.

Results : 64 patients were born after 1994. Of which, the reasons for affected birth were collected from 59 patients. These include the following : mother not screened, laboratory error, not referred, failure to detect parental risk, failure to inform patents of their risk, father not tested, failure of timely prenatal diagnosis, religious cause, and normal parental hematologic study. DNA analysis revealed 12 β -thalassemia mutations.

Conclusions : Despite how successful the National Screening Program is, a few doctors still failed to detect parental risk. Additionally, we are concerned about the emerging problem increase of interracial marriages where the parents may

not have appropriate screening. Hence, postgraduate education programs for physicians, health education for the general population, and timely prenatal diagnosis should become a priority,

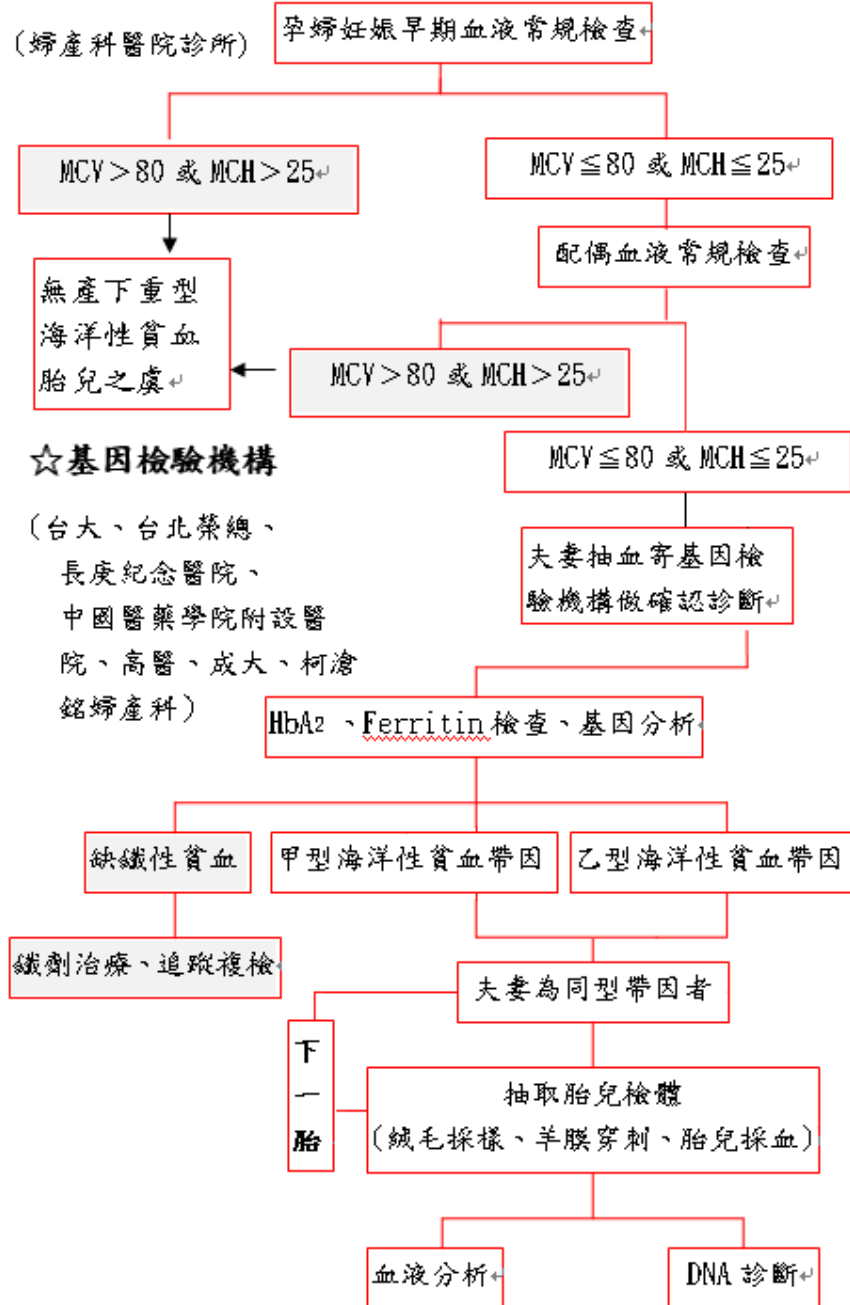
前言

重度海洋性貧血是國內常見的遺傳性疾病，其中乙型海洋性貧血帶原的機率至少佔全國總人口的 1.1%以上(1)。如果夫妻兩人均為乙型海洋性貧血之帶原者，他們便有 1/4 的機會，於每一次懷孕中生下罹患重度海洋性貧血的小朋友。重度海洋性貧血的病患，往往於一歲之前就發病，須要終身輸血來維持生命，但由於輸血所帶來的鐵質，會沉積在身體的心臟、肝臟及內分泌系統。如果沒有使用排鐵劑，十幾年後，病患往往死於鐵質沉積所造成的相關合併症，因此除了輸血之外，病患必須每天皮下注射排鐵劑 8-12 小時，以避免鐵質沉積所造成的後遺症。

由此，我們可以了解重度海洋性貧血，除需要許多專業的醫護人員協助照顧外，家長及社會的支持也很重要。可能會對社會、家庭、醫療及經濟，帶來相當沉重的負擔。在決定是否生下病童之前，家長應有充份的了解與認知，再做出決擇。有鑑於此，台灣政府於 1993 年起開始實施全國性孕婦海洋性貧血篩檢計劃，其流程見圖 1。希望藉由本計劃的實施，可以早期發現罹患重度海洋性貧血的胎兒，好讓父母能在充分的體認及考量後，做出保留或拿掉胎兒的決定。經過政府 11 年的努力，我們理解到若有病童出生，他們最大的剛好滿 10 歲。我們希望檢視全國性孕婦海洋性貧血篩檢計劃實施後，病患出生的原因是否都是家長自願的選擇，若不是的話，我們希望能檢視其出生的原因及基因突變的情形，做為日後篩檢計劃進一步改進的基礎。

圖一 孕婦海洋性貧血篩檢流程

☆篩檢單位 孕婦海洋性貧血篩檢流程



材料與方法

1. 全國病患人數的收集：

全國病患人數擬向台灣海洋性貧血協會申請，並向有小兒血液腫瘤科之各大醫院進行核對，以確保資料的正確性。

2. 全國性孕婦海洋性貧血篩檢計劃實施後所出生的病患的收集：

於所獲得之全國病患資料中，篩選出 1994 年後出生的病患，即為全國性孕婦海洋性貧血篩檢計劃實施後所出生的新病患。

3. 病患出生原因之探討：

透過負責照顧病童之醫師的介紹及幫忙，我們擬電話訪問及親自拜訪病童及家屬，了解其出生的原因及採血進行乙型海洋性貧血基因突變的檢測。

4. 乙型海洋性貧血基因突變的檢測：

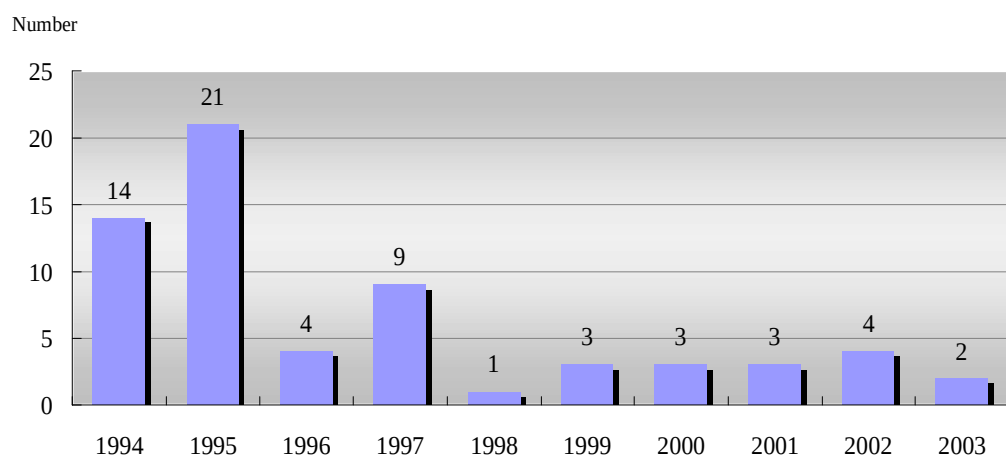
由白血球中萃取出 DNA 後，以 PCR 的方法來進行 DNA 放大，之後以 DHPLC 的方式先行篩檢，並使用 DNA 直接定序來確定診斷。

結果

出生原因調查

經過實地走訪各大醫院及透過台灣海洋性貧血協會的幫忙，我們調查到包括臺大醫院，馬偕醫院，台北榮總，衛生署桃園醫院，中國醫學大學附設醫院，彰化基督教醫院，高雄醫學大學附設醫院，及花蓮慈濟醫院共有 64 位於 1994 年之後出生之重度海洋性貧血病患，病童的年齡分布見表二。由於某些原因之故，我們總共成功的訪問了 59 位家屬，完成 59 位病童出生原因調查。原因包括：母親未接受產檢；婦產科醫師未查出母親為帶原者；婦產科醫師查出母親為帶原者，但父親自認身體健康不願抽血檢查；婦產科醫師查出母親為帶原者，但父親檢查時誤判為正常，故未作產前診斷；婦產科醫師查出父母親均為帶原者，但未建議要作產前診斷；父母親不願意做產前診斷；產前診斷錯誤；太晚進行產前診斷，以致無法進行流產手術；在非認證的醫療機構進行產前診斷，沒有得到明確的診斷；產前診斷採樣失敗後未再尋求其他的診斷方法；宗教因素；父母親均非帶原者等。如 Table 1。在產前診斷錯誤的八例中，有一例是全國第一次發現的基因突變，造成診斷上的困難；另有一例帶 $G\gamma(A\gamma\delta\beta)^0$ -thal deletion 的基因突變，臨床上這類病人並不需要輸血 (2)，然而這位病童卻以重度海洋性貧血的型態表現，顯然海洋性貧血基因型與表現型之間的相關性，尚有許多不了解的地方。

圖二 病人出生之年齡分佈。



表一 59 位病童之出生原因。

出生原因	人數 (%)
產前診斷錯誤	8 (13.6)
婦產科醫師未查出母親帶原	27 (45.8)
父母不願進行產前診斷	4 (6.8)
父親檢查時誤判為正常	5 (8.5)
太晚進行產前診斷，無法進行流產手術	4 (6.8)
不是在認證機構進行產前診斷，診斷不明確	1 (1.7)
爸爸不願檢查	3 (5.1)
父母檢查都正常	1 (1.7)
產前診斷時絨毛膜穿刺採樣失敗	1 (1.7)
未產檢	2 (3.4)
查出帶原，卻未建議要作產前診斷	2 (3.4)
宗教因素	1 (1.7)

海洋性貧血基因突變檢查

40 位病童進行基因突變檢查，在 80 個染色體中，總共發現 12 種不同的基因突變。其中 IVS-2-654 (C-T) 佔 33.8% ； CD41/42 (-TCTT) 佔 32.5% ； -28 (A-G) 佔 7.5% ； CD17 (A-T) 佔 11.3% ； CD26 (G-A) 佔 2.5% ； CD71/72 (+A) 佔 1.3% ； CD43 (G-T) 佔 1.3% ； CD1 (T-G) 佔 2.5% ； CD27/28 (+C) 佔 1.3% ； IVS-1-1 (G-T) 佔 1.3% ； $\text{G}\gamma(\text{A}\gamma\delta\beta)^0\text{-thal deletion}$ 佔 1.3% ； IVS-1-5 (G-C) 佔 1.3% ；另外有一位病童找不到基因突變，我們懷疑是某種酵素缺陷所造成的血液病。見表二。

Table 2. 40 位病童基因突變分佈情形及其嚴重程度。

基因突變	染色體數目	機率 (%)	嚴重度
IVS-2-654 (C-T)	27	33.8	β^0
CD41/42 (-TCTT)	26	32.5	β^0
-28 (A-G)	6	7.5	β^+
CD17 (A-T)	9	11.3	β^0
CD27/28 (+C)	1	1.3	β^0
CD26 (G-A)	2	2.5	β^+
CD1 (T-G)	2	2.5	β^0
CD43 (G-T)	1	1.3	β^0
CD71/72 (+A)	1	1.3	β^0
$^G\gamma$ ($^A\gamma$ δ β) 0 -thal deletion	1	1.3	β^+
IVS-1-1 (G-T)	1	1.3	β^0
IVS-1-5 (G-C)*	1	1.3	β^0
Unknown**	2	2.5	

* IVS-1-5 (G-C) 並未於國內報告過，基因檢查顯示來自於印尼籍的媽媽，他於懷孕時並未接受產前檢查。 **病人找不到基因突變，父母親血液學檢查正常，我們懷疑此病人為他種表現形態類似重度海洋性貧血的溶血性貧血。

討論

海洋性貧血是國內最常見的遺傳性疾病，國人大約 4% 為甲型海洋性貧血帶原者（3），而乙型海洋性貧血帶原者至少佔總人口數之 1.1%。若父母親均為同型帶原者，則每一次懷孕均有 1/4 的機會生下重度海洋性貧血患者。以乙型重度海洋性貧血患者而言，若無法找到合適的骨髓捐贈者進行移植手術，就必須定期輸血並每天使用排鐵劑；這也是目前治療重度海洋性貧血的主流方法（4）。由於這樣的治療方式需要大量的社會資源，而且往往對家庭帶來龐大的心理及經濟壓力，因此政府於 1993 年開始進行孕婦海洋性貧血篩檢計畫，希望藉此可以早期發現罹患重度海洋性貧血的胎兒，好讓父母能在充分的體認及考量後，做出保留或拿掉胎兒的決定。經過政府 11 年的努力，成效卓著。但是，本研究也顯現出至少尚有 64 名病患於孕婦海洋性貧血篩檢計畫實施後出生；充分探索其原因，必將有助於整個篩檢計畫的改進，希望能將非自願性生下重度海洋性貧血患者的機會降低為趨近於零。

我們發現，1994 年之後出生。分析其出生原因，可歸納為以下幾點：

第一、患者大部分於 1994-1995 年之間出生。在這段全國性孕婦海洋性貧血篩檢計畫剛開始實施的階段，並非所有的醫師及社會大眾對海洋性貧血這個疾病有明確的認知。另外，我們也發現目前依然有少數的婦產科醫師對海洋性貧血的專業知識不足，無法正確衛教病友的父母。因此醫師畢業後的繼續教育，對一般社會大眾，尤其是國、高中生，和大學生對海洋性貧血的衛生教育應持續、並加強宣

導。

第二、 有五位父親在檢查時誤判為紅血球大小正常，導致母親未作進一步的產前診斷。再加上許多家屬指出婦產科醫師並未告知有小球性貧血的情形。我們懷疑除了少數婦產科醫師專業知識不足外，檢驗單位是否未正確檢出紅血球的體積大小，而造成臨床醫師誤判。因此，我們認為定期考核並評鑑檢驗單位的準確性，是確保篩檢計畫萬無一失的基石。

第三、 有些病童是因為實驗室診斷錯誤或採樣錯誤而誕生。其中一位的基因突變是罕見的 CD43(G-C)。這些罕見的基因突變容易造成實驗室的判斷錯誤，而引起醫療糾紛。薩丁尼亞的研究指出：經由篩檢已知病人及帶原者的家屬，有效的在 15% 的人口 中偵測出百分之九十的帶原者 (5)。他們的研究人員也因此認為這種稱為”病患及帶原者家族集體篩檢”(Extended Family Testing) 的篩檢方式是有效且具有經濟效益的。我們也因此認為，政府可以參考薩丁尼亞的經驗，篩檢我們已知帶有罕見基因突變的病患家族親屬；在篩檢出帶有罕見基因突變的帶原者後，給予帶原者一份正式的證明。若日後此帶原者或其配偶懷孕，可能產下重症病童時，便可要求早期作產前診斷，直接 DNA 定序，以便及時發現問題。

第四、 基因型與表現型的不可預期性。一位女性病童，產前診斷發現基因突變分別為 $G\gamma(A\gamma\delta\beta)^0$ -thal deletion 及 CD17(A-T)。基本上這樣的基因組合病人可望不用輸血，可是事與願違，病人於 6 個月大時出現高燒，黃疸，肝脾腫大及嚴重貧血。確認為重度海洋性貧血。

第五、 外籍新娘的存在已為台灣海洋性貧血的問題帶來新的風貌。我們發現一位一歲大的男病童，母親為印尼來的外籍新娘。基因突變的檢查顯示，男童帶有一個從未於台灣發現過的基因突變：IVS-1-5(G-C)。這個新的突變是由男童的母親所帶來。因此如何幫助外籍新娘懷孕後接受及時而有幫助的產前檢查，將是台灣公衛學界所必須面對的新課題。

參考文獻

1. Lin KH, Lin LL, Su S, et al. The incidence of [beta]-thalassemia trait in Taiwan. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 1:383-8.
2. Peng CT, Liu SC, Chiou SS, Kuo PL, Shih MC, Chang JY, Chang JG. Molecular characterization of deletional forms of beta-thalassemia in Taiwan. *Ann Hematol.* 2003 Jan;82(1):33-6.
3. Ko TM, Hsieh FJ, Chen CJ, Hsu PM, Lee TY. Cord blood screening for alpha-thalassemia in northern Taiwan. *J Formos Med Asso* 1988; 87: 146-9.
4. Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med* 1999; 341:99-109.
5. Cao A, Galanello R, Rosatelli MC. Prenatal diagnosis and screening of the haemoglobinopathies. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11: 215-38.