

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：臺北市教養院院民遺傳及罕見疾病篩檢暨基因庫建置計畫

研究起訖：94 年 8 月 1 日 至 94 年 12 月 31 日

申請機構：臺北市立聯合醫院婦幼院區小兒科

主 持 人：顏瑞龍

職 稱：主治醫師

聯絡電話：02-2389-9652; 0968-956535

聯 絡 人：吳景萍 研究助理、顏瑞龍 醫師

傳 真：02-2389-9652

E-mail : chingpingwu@gmail.com; s801035@ms27.hinet.net

填表日期：94 年 12 月 30 日

目 錄

頁 碼

封面

目錄

一、中文摘要

P 1- 2

二、本文

P 3-12

三、附錄

P 13-24

共 24 頁

一、中文摘要：

近年來，政府衛生相關部門致力於遺傳及罕見疾病的防治工作，例如：先天性代謝異常疾病、染色體異常疾病及單基因疾病等，而這些疾病通常是基因異常所導致，且多屬於隱性遺傳疾病。往往可見家庭中父母雙方本身雖帶有異常因子，自己卻不會顯現出該項疾病，因此較易被人忽略；帶因者一旦與帶有相同異常因子的對象結婚，則有極大的可能生育出異常的下一代。因此，除了把握個案本身早期診斷與治療的黃金時機外，對於其家族的遺傳諮詢，並避免疾病的再發生，亦是目前罕見及遺傳性疾病的重要政策與工作。而進一步推動國內的相關研究，建立專屬國人的本土資料，更是促進國內相關醫療水平提升的重要步驟。

先由個案管理師與本市教養院進行協調等前置作業，並視實際情況所需，親至教養院進行計畫說明（會）。由醫療團隊之遺傳專科醫師、醫檢師遺傳諮詢師、個案管理師等工作人員，依所屬地域至該區域教養院，對院內個案進行整體評估工作，並依個案所需建議相關檢查項目。並由本院統籌檢體運送作業，進行各項實驗室診斷工作，充分發揮稀少且珍貴的診斷資源之整合與共享精神。

參與篩檢的 244 人當中，男性 143 人，約佔篩檢者的六成。篩檢者的年齡中以 20—29 歲者為最多，計有 141 人，其次為 30—39 歲，計有 56 人。市立教養院所安置之個案大部分為多重障礙，以重度、極重度居多。有 242 例個案進行串聯質譜儀分析，12 例檢驗結果顯示有血液胺基酸分析異常。有 167 例個案進行常規高解析度染色體分析，有 33 例異常。在數目異常的部分：33 例異常個案中有 24 例為體染色體數目異常，診斷為唐氏症患者，佔所有染色體異常個案的 73%，其中 22 例為典型唐氏症核型（Trisomy 21），另外 2 例為非平衡轉位型唐氏症個案，沒有發現嵌鑲性核型唐氏症個案；1 例為鑲嵌型性染色體數目異常；1 例為鑲嵌形體染色體數目異常。在結構異常的部分：5 例為染色體缺失、1 例為染色體重複、1 例為染色體易位。1 例螢光原位雜交分析異常個案確診為「普瑞德威利症候群」。整體「染色體異常」的發生率約 20.4%（34/167）。

有 1 例個案為唐氏症合併甲狀腺刺激素過高症（ $20 > \text{TSH} > 4$ ），但是 T4 是正常的。進行 CPK 檢查的個案共 2 位，結果都正常。有 46 例進行尿酸檢驗的個案，有 3 例為異常偏高之個案，皆為唐氏症患者。並無發現單獨智能障礙合併高尿酸血症而需懷疑為 Lesch-Nyhan 症候群之案例。在「X 染色體脆折症」的分析，共進行檢測分析計有 240 件，男性檢體有 142

件，女性檢體有 98 件，並無發現任何男性異常個案，也無發現任何女性異常個案。

我們將針對「染色體異常」及「X 染色體脆折症」的病患及家庭進行追蹤，並提供相關問題的諮詢。也將盡力協助異常個案進行再次血片複檢或直接以血液胺基酸檢查分析，以確認診斷是何胺基酸代謝異常疾病，如此也才能提供正確的治療方式及對家屬遺傳諮詢。雖然這次篩檢計畫並沒有發現任何唐氏症病患出現甲狀腺功能低下或亢進的情形，但仍應向家屬衛教唐氏症患者需追蹤甲狀腺功能之重要性，若發生甲狀腺功能低下時就可以馬上投藥治療。

同時在已陸續建立智障患者的基因庫及個人基本之資料後，即將與國立陽明大學遺傳研究所合作，以即時定量 PCR 大量篩檢智障患者的染色體端粒遺傳變異，並利用原本建立之端粒探針和全基因體篩檢技術，進一步確認已獲得新技術的敏感性與正確性。希望藉此建立一套更大規模且更有效率的遺傳疾病篩檢法，以補傳統染色體色帶分析法的不足，亦可應用到其他遺傳疾病的偵測上，包括微缺失染色體疾病等，特別是產前檢查。同時藉由大量的篩檢，重新建立智障患者遺傳變異的流行病學資料，將可提供給未來相關遺傳諮詢與公共衛生政策的參考。

關鍵詞：教養院篩檢，遺傳診斷，串聯質譜儀篩檢，染色體分析，染色體端粒遺傳變異

二、本文：

一、研究背景及目的

1. 研究背景：

近年來，政府衛生相關部門致力於遺傳及罕見疾病的防治工作，例如：先天性代謝異常疾病、染色體異常疾病及單基因疾病等，而這些疾病通常是基因異常所導致，且多屬於隱性遺傳疾病。往往可見家庭中父母雙方本身雖帶有異常因子，自己卻不會顯現出該項疾病，因此較易被人忽略；帶因者一旦與帶有相同異常因子的對象結婚，則有極大的可能生育出異常的下一代。因此，除了把握個案本身早期診斷與治療的黃金時機外，對於其家族的遺傳諮詢，並避免疾病的再發生，亦是目前罕見及遺傳性疾病的重要政策與工作。而進一步推動國內的相關研究，建立專屬國人的本土資料，更是促進國內相關醫療水平提升的重要步驟。

根據本年度（94）臺北市社會局相關統計資料顯示，目前位於臺北市內的教養院約有 47 所，共服務約 2,249 名殘障個案，其服務對象之殘障別種類繁多，個案年齡分佈從出生至 99 歲，扣除單純精障者與意外傷害者後，約有 36 所 1,949 位教養院個案，其中尤以智障或肢障者，以及年齡 15 歲以上之個案為多。我們推測其中應有許多智障、肢障個案，極有可能是非單純性的先天障礙，而是由於代謝異常或其他基因異常疾病所致的終身多重障礙；且成年以上的個案幾乎佔總教養院人數一半以上，可能源於當時國內遺傳及罕見疾病的診斷技術尚在起步階段，因此應有許多成年個案在當時並未接受到完整的相關檢驗，甚至未能得到確切的診斷，而因多重的重度障礙而長期居住在教養院中。

這類病患除本身需要得到完整的診斷與追蹤照護外，更因遺傳及罕見疾病的遺傳特性，一旦個案診斷出是這類疾病後，其家人甚至手足亦需接受完整的遺傳諮詢服務，並充分落實婚孕前諮詢與防治工作，以避免這樣的不幸在不知情的情況下再度發生。本計畫擬利用目前最進步且有效的臨床診斷工具，為長期在教養院之高危險、弱勢個案，進行遺傳及罕見疾病篩檢工作，並提供確診個案專業的醫療、照護服務；並進而提供其家族相關檢查與遺傳諮詢服務，以達到罕見疾病的最佳防治工作。最後希望透過本計畫，建置屬於國人之「遺傳及罕見疾病基因庫」，以供未來相關臨床診斷治療或學術上研究之用。

2. 研究目的：

提供「先進的」全方位『免費』篩檢、診斷服務

旨在透過新的遺傳及罕見疾病篩檢、診斷工具（包含 Cytogenetic Diagnosis、Molecular Diagnosis、Biochemistry Diagnosis 與其他相關檢測項目等）為臺北市教養院個案進行「全方位」遺傳及罕見疾病之診斷服務

二、研究 方 法

1. 進行臺北市各公私立教養院資料協調與前置作業工作：

先由個案管理師與本市教養院進行協調等前置作業，並視實際情況所需，親至教養院進行計畫說明（會）。選取對象擬以服務障別種類愈多、個案年齡愈大、服務人數多的教養院，為首要考量。

2. 建置「遺傳及罕見疾病」診斷與照護專業團隊，擬羅致：

(1) 臺北市提供遺傳諮詢服務之醫療院所的「遺傳專科醫師」：

擬與臺灣大學醫學院附設醫院、臺北醫學大學附設醫院、臺北馬偕醫院、臺北榮民總醫院、臺北市立聯合醫院婦幼院區之遺傳專科醫師共同負責個案診斷工作。

(2) 遺傳及罕見疾病診斷實驗室（包含採檢、分析人員）：

擬與臺灣大學醫學院附設醫院、臺北馬偕醫院、臺北榮民總醫院、臺北市立聯合醫院婦幼院區之相關實驗室進行合作。

(3) 遺傳諮詢師：

擬與臺灣大學醫學院附設醫院、臺北醫學大學附設醫院、臺北馬偕醫院、臺北榮民總醫院、臺北市立聯合醫院婦幼院區之遺傳諮詢師共同負責確診後個案及其家屬之諮詢工作。

(4) 個案管理師（社工人員）

由臺北市立聯合醫院婦幼院區（本院）之專案個管師，負責本計畫之教養院、醫療團隊之聯繫與協調窗口。

3. 由醫療團隊依所屬單位之地域，分別至負責轄區內之教養院進行訪視評估工作：

由醫療團隊之遺傳專科醫師、醫檢師遺傳諮詢師、個案管理師等工作人員，依所屬地域至該區域教養院，對院內個案進行整體評估工作，並依個案所需建議相關檢查項目。

4. 與臺北市「遺傳及罕見疾病」相關診斷實驗室進行合作：

由本院統籌檢體運送作業，進行各項實驗室診斷工作，充分發揮稀少且珍貴的診斷資源之整合與共享精神。

5. 彙整與製作個案篩檢報告：

根據各項檢驗報告內容，由本院統籌製作「遺傳及罕見疾病篩檢結果建議書」，並由教養院轉交給每位受檢個案家屬（建議書採彌封方式，保障個案及其家屬之隱私權）。

6. 提供個案及家屬之專業診斷與照護服務：

由醫療團隊共同提供確診之個案「全人」專業醫療、照護服務，個案可依地域性自由選擇未來長期治療、追蹤之醫療院所。並提供確診個案「全家」相關遺傳諮詢服務，提供家族充足疾病資訊，以達到遺傳及罕見疾病的最佳防治工作。

7. 建立國內「遺傳及罕見疾病」本土基因庫：

建立國人專屬之遺傳及罕見疾病基因資料庫，提供未來臨床發展或學術研究之用。

8. 檢體檢驗項目：

A. 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。

B. 染色體分析：

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。

C. 分子遺傳學診斷：

評估的個案經遺傳科醫師診視後，認為須懷疑特定遺傳疾病的個案，始進行分子遺傳學檢查。

D. 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 T4、T3、free T4、TSH。

懷疑為不明原因的肌病變個案，會進行 CPK 分析。

須排除 Lesch Nyhan 症候群的患者，安排血中尿酸分析。

三、研究結果

「臺北市教養院院童遺傳及罕見代謝異常疾病篩檢計劃」自九十四年八月至九十四年十二月底，進行篩檢的教養院為臺北市立陽明教養院，兩院區（華岡院區、永福院區）所服務的院生共計有 427 名，經由家長同意進行篩檢者有 271 位，因採血不易或院生因請假或工作等原因而未完成篩檢者有 27 位，完成篩檢並分析者總計有 244 名，受檢率為 57%(244/427)，並且已建立篩檢者的資料檔案，包括：篩檢者基本資料、評估診斷的內容、檢查項目及結果、家族史等等。

參與篩檢的 244 人當中，男性 143 人，約佔篩檢者的六成。篩檢者的年齡中以 20—29 歲者為最多，計有 141 人，其次為 30—39 歲，計有 56 人。市立教養院所安置之個案大部分為多重障礙，以重度、極重度居多。

1、基本資料分析：

表一、篩檢者性別

性別	人數	比例
男	143	59%
女	101	41%
總 計	244	100%

表二、年齡

年齡	人數	比例
10-19 歲	37	16%
20-29 歲	141	57%
30-39 歲	56	23%
40-49 歲	7	3%
50-59 歲	3	1%
60-69 歲	-	-
總 計	244	100%

2、串聯質譜儀分析：

總共有 242 例個案進行串聯質譜儀分析。共有 12 例檢驗結果顯示有血液胺基酸分析異常，但尚無法立即確認診斷是何胺基酸代謝異常疾病，仍須進一步複檢。所有檢體在有機酸及脂肪酸分析皆正常。串聯質譜儀分析異常結果詳見附錄 Table 2。

3、染色體分析：

透過此計劃所進行的檢測分析，共有 167 例個案進行常規高解析度染色體分析，有 33 例異常。染色體異常結果詳見附錄 Table 1。

在數目異常的部分：33 例異常個案中有 24 例為體染色體數目異常，診斷為唐氏症患者，佔所有染色體異常個案的 73%，其中 22 例為典型唐氏症核型(Trisomy 21)，另外 2 例為非平衡轉位型唐氏症個案，沒有發現嵌鑲性核型唐氏症個案；1 例為鑲嵌型性染色體數目異常；1 例為鑲嵌形體染色體數目異常。

在結構異常的部分：5 例為染色體缺失(Deletion)、1 例為染色體重複(Duplication)、1 例為染色體易位(Translocation)。

4、分子遺傳學診斷：

有 4 件進行細胞染色體原位雜交螢光染色體檢驗(Fluorescence In Situ Hybridization)，測試項目分別為 1 例懷疑是「天使症候群（Angelman Syndrome）」，1 例懷疑是「威廉氏症（Williams Syndrome）」，2 例懷疑是「普瑞德威利症候群（Prader Willi Syndrome）」。

果檢查出 1 例確診為「普瑞德威利症候群」（以前未經診斷出）。

X 染色體脆折症的分析，共進行檢測分析計有 240 件，男性檢體有 142 件，女性檢體有 98 件，並無發現任何男性異常個案，也無發現任何女性異常個案。

有 1 件檢體進行外胚層發育不良（Ectodermal dysplasia）之基因分析，結果分析中。

另有 3 件檢體進行蕾特氏症（Rett syndrome）之基因分析，結果分析中。

5、生化血清檢查：

總共診斷為唐氏症的患者共 26 例（包含舊案例 2 例及此次抽血確診新案例 24 例）。在他們甲狀腺功能分析方面，進行抽血分析的有 23 例。並無發現合併甲狀腺功能低下之情形。有 1 例個案為甲狀腺刺激素過高症（ $20 > \text{TSH} > 4$ ），但是 T4 是正常的，仍需定期追蹤甲狀腺功能。

進行 CPK 檢查的個案共 2 位，結果都正常。有 46 例進行尿酸檢驗的個案，有 3 例為異常偏高之個案，皆為唐氏症患者。並無發現單獨智能障礙合併高尿酸血症而需懷疑為 Lesch-Nyhan 症候群之案例。

四、討 論 與 建 議

智力障礙 (mental retardation) 的發生率在整個人類族群約為 2~3% (Curry et al. 1997)。絕大部分造成智力障礙的原因目前仍然不清楚 (McClaren and Bryson 1987)，而染色體的異常一般認為是造成智力障礙的重要原因之一。台灣也曾做過二次較大規模智障學童遺傳變異的篩檢。第一次是由陽明大學武光東教授主持的研究計畫 (Chiu et al. 1992)，從 1988 到 1991 年，篩檢分析了 674 個智障學童，其中有 28 位是唐氏症患者，4 位為 Klinefelter 症候群患者，27 位體染色體異常患者，整體而言約有 8.6% 智障患者可以藉由傳統色帶染色體分析方法，發現染色體異常。第二次由台大醫院小兒科主持研究 (Hou et al. 1998)，從 1991 到 1996 年，共分析了 11,892 個智能障礙患者。排除一些已知是因為後天因素引起或是已明確知道是單一基因或是多因子遺傳疾病外，共有 4,372 人接受染色體分析檢查。43.2% 的病童可發現具有異常的染色體。整體而言，染色體異常在智能障礙者的發生率約為 16%，唐氏症仍是最主要的病症，佔 82.4%。現今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。因此我們嘗試聯合北區遺傳科專科醫師對於台北市內之教養院的患者進行遺傳疾病的訪視及檢驗，期望經由具豐富臨床經驗之醫師的親自診視及新一代實驗室檢驗工具輔助下，能發現更多異常個案，以利於進一步的遺傳諮詢。去年市立聯合醫院婦幼院區已開始進行與罕病基金會合作之「臺北市教養院院民遺傳及罕見疾病篩檢暨基因庫建置計劃」，而今年也如期順利完成合作計畫之進行。

在代謝性疾病串聯質譜儀檢查方面，共有 12 例檢驗結果顯示有血液胺基酸分析異常，仍須進一步複檢。所有檢體在有機酸及脂肪酸分析皆正常。我們將盡力協助異常個案進行再次血片複檢或直接以血液胺基酸檢查分析，以確認診斷是何胺基酸代謝異常疾病，如此也才能提供正確的治療方式及對家屬遺傳諮詢。

在染色體檢查方面，共有 167 例個案進行常規高解析度染色體分析，4 例進行細胞染色體原位雜交螢光染色體檢驗。結果有 34 位院生被檢查出有染色體異常，含 24 例唐氏症患者，9 例其他染色體異常，及 1 例螢光原位雜交分析異常個案，整體的發生率約 20.4%

(34/167)，與台大醫院主持的研究資料 15.9%相若。然而，探究其內容，唐氏症的個案在台大醫院主持的研究的報告中佔 82.4%，其他染色體異常僅佔 17.6%，而本計畫則分別佔 71%及 29%，顯示經由現今高解析度染色體分析及螢光原位雜交等技術的提升，有更多染色體異常個案更有機會被診斷出來。而對於染色體不平衡轉位型的異常個案，我們也都嘗試和父母安排遺傳諮詢，並安排父母親染色體的檢驗，希望藉由找出父母帶有平衡型轉位的個案，再結合產前診斷，達到預防家族中嚴重染色體異常孩童出生的情形再發。

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，診斷率為 25% (1/4)，而此例「普瑞德威利症候群」也為新案例之診斷，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。另外也發現幾例疑似其他遺傳疾病的個案，經由送往專業實驗室進行基因分析，期望能有結果而確定診斷。

這次篩檢計畫並沒有發現任何「X 染色體脆折症」的男、女性病患或帶原者。

在生化血清檢查方面，有 3 例唐氏症患者合併有高尿酸血症之情形，追蹤發現這 3 例個案皆有過度肥胖問題，將聯絡教養院照護人員及家長協助這些唐氏症患者進行飲食控制，並建議定期追蹤高尿酸血症之情形。

這次篩檢計畫並沒有發現任何唐氏症病患出現甲狀腺功能低下或亢進的情形，但仍應向家屬衛教唐氏症患者需追蹤甲狀腺功能之重要性，若發生甲狀腺功能低下時就可以馬上投藥治療。因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，但是青春期的後，可能家長照顧的重心較偏重於職場的訓練及自身生活照顧的能力，而忽略仍須定期就醫追蹤的必要性；但是自體免疫抗體的發生，反而是進入青春後有較高的趨勢，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。

而之後，我們將針對「染色體異常」的病患及家庭進行追蹤，並提供相關問題的諮詢。

受限於醫學知識及技術，仍然有一半以上的智障患者的致病原因不明，因此，相關的

遺傳諮詢，遺傳診斷，也都無法確實實施，常常造成病患家屬與臨床醫師的困擾。目前對遺傳疾病可能的基因異常的篩檢，主要以分析染色體變化為主。而染色體的檢測，通常是利用所謂的 G 色帶分析法來將染色體分類。但是，染色體色帶分析法有其侷限性，其分析的解析度通常受到染色體長度的影響，一般而言，大部分羊水實驗室都可做到 600 條色帶左右。但是，這樣的解析度對許多的微缺失症候群（Microdeletion syndrome）仍是不夠的。另外，染色體近端粒區（subtelomere region）也是色帶分析法無法正確偵測的區域。雖然，目前已有許多特定的探針，可利用螢光原位雜交法（FISH）去偵測微缺失症候群，但對許多染色體缺失位置不明的遺傳疾病，並不適用。因此，重新建立一套有效的遺傳疾病篩檢方法是相當迫切且重要的。最近研究發現，人類染色體末端的變異是造成許多病因不明的中重度智障患者、先天性異常或是具有異常型態（dysmorphic feature）特徵患者的一重要原因（Slavotinek et al. 1999）。由於色帶染色法對大部分染色體末端的染色都不太明顯，對該區域異常變化的偵測也相對的困難。然而，近染色體端粒區域卻是含有高密度的 CpG DNA 片段（CpG island）和基因的地方，許多的遺傳疾病也常和染色體端粒的異常有關（Shapira 1998）。例如，Wolf-Hirschhorn 症候群（Altherr 1991），Cri du chat 症候群（Overhauser et al. 1989）和 Miller-Dieker 症候群（Kuwano et al. 1991）等。因此，我們與罕病基金會合作之「臺北市教養院院民遺傳及罕見疾病篩檢暨基因庫建置計劃」，在已陸續建立智障患者的基因庫及個人基本之資料後，即將與國立陽明大學遺傳研究所合作，以即時定量 PCR 大量篩檢智障患者的染色體端粒遺傳變異，並利用原本建立之端粒探針和全基因體篩檢技術，進一步確認已獲得新技術的敏感性與正確性。希望藉此建立一套更大規模且更有效率的遺傳疾病篩檢法，以補傳統染色體色帶分析法的不足，亦可應用到其他遺傳疾病的偵測上，包括微缺失染色體疾病等，特別是產前檢查。同時藉由大量的篩檢，重新建立智障患者遺傳變異的流行病學資料，將可提供給未來相關遺傳諮詢與公共衛生政策的參考。

五、參考文獻

1. Curry CJ, Stenenson RE, Aughton D, Byrne J, Carey JC, Cassidy S: Evaluation of mental retardation: recommendations of a consensus conference. *Am J Med Genet* 1997; 72:468-477.
2. Chiu, P. C., Y. S. Yuh, C. K. Perng, S. Y. Li, S. Wang-Wuu and K. D. Wu.: Chromosomal screening of mentally retarded school children in Taipei. *J Formos Med Assoc* 1992; 91(12): 1162-5.
3. 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.
4. Slavotinek, A., M. Rosenberg, S. Knight, L. Gaunt, W. Fergusson, C. Killoran, J. Clayton-Smith, H. Kingston, R. H. Campbell, J. Flint: Screening for submicroscopic chromosome rearrangements in children with idiopathic mental retardation using microsatellite markers for the chromosome telomeres. *J Med Genet* 1999; 36(5): 405-11.
5. Shapira SK: An update on chromosome deletion and microdeletion syndromes. *Curr opin Pediatr* 1998; 10:622-627.
6. Altherr MR, Bengtsson U, Elder FFB, Ledbetter DH, Wassmuth JJ, McDonald ME: Molecular confirmation of Wolf-Hirschhorn syndrome with a subtle translocation of chromosome 4. *Am J hum Genet* 1991; 49:1235-1242.
7. Overhauser J, Bengtsson U, McMahon J, Ulm J, Bulter MG, Santiago L, Wasmuth JJ: Prenatal diagnosis and carrier detection of a cryptic translocation by using DNA marker from the short arm of chromosome 5. *Am J Hum Genet* 1989; 45:296-303.
8. Kuwano A, Ledbetter SA, Dobyns WB, Emanuel BS, Ledbetter DH.: Detection of deletion and cryptic translocation in Miller-Dieker syndrome by in situ hybridization. *Am J Hum Genet* 1991; 49:707-714.

附 錄 一

異常個案資料

Table 1. 染色體異常				
個案編號	性別	病名	建議事項	備註
K34	男	體染色體數目異常	遺傳諮詢	47,XY,+21(Trisomy 21) Down Syndrome
K55	女	體染色體數目異常	遺傳諮詢	47,XX,+21(Trisomy 21) Down Syndrome
K67	女	非平衡性構造異常	父母親血液染色體檢查及遺傳諮詢	46,XX,del(5)(p14.1) Cri du chat syndrome
K74	女	Prader Willi Syndrome	遺傳諮詢	ish del(15)(q11.2q11.2)(SNRPN-) Prader Willi Syndrome
K87	女	體染色體數目異常	遺傳諮詢	47,XX,+21(Trisomy 21) *1 cell : 46,XX,-3,+21 Down Syndrome
K125	男	非平衡性構造異常	父母親血液染色體檢查及遺傳諮詢	46,XY,del(11)(p11.11p11.2)
K147	女	鑲嵌型性染色體數目異常	遺傳諮詢	46,XX *1 cell : 45,X #1 cell : 45,XX,-16 @1 cell : 47,XXX
K150	女	體染色體數目異常	遺傳諮詢	47,XX,+21(Trisomy 21) *1 cell : 46,XX,-17,+21 #1 cell : 48,XXX,+21 Down Syndrome
K152	女	體染色體數目異常	遺傳諮詢	47,XX,+21(Trisomy 21) Down Syndrome
K178	男	鑲嵌型體染色體數目異常	遺傳諮詢	46,XY *1 cell : 46,XY,-17,+?17q #1 cell : 47,XY,+mar
K183	男	體染色體數目異常	遺傳諮詢	47,XY,+21(Trisomy 21) *1 cell : 46,XY,-9,+21

				Down Syndrome
K184	男	體染色體數目異常	遺傳諮詢	47,XY,+21(Trisomy 21) Down Syndrome
K187	男	體染色體數目異常	遺傳諮詢	47,XY,+21(Trisomy 21) Down Syndrome
K188	男	體染色體數目異常	遺傳諮詢	47,XY,+21(Trisomy 21) *1 cell : 46,XY,-11,+21 Down Syndrome
K189	男	體染色體數目異常	遺傳諮詢	47,XY,+21(Trisomy 21) *1 cell : 46,XY,-16,+21 Down Syndrome
K193	女	體染色體數目異常	遺傳諮詢	47,XX,+21(Trisomy 21) *1 cell : 46,XX,-20,+21 Down Syndrome
K194	女	體染色體數目異常	遺傳諮詢	47,XX,+21(Trisomy 21) Down Syndrome
K195	女	體染色體數目異常	遺傳諮詢	47,XX,9ph,+21 Down Syndrome
K199	女	體染色體數目異常	遺傳諮詢	47,XX,+21(Trisomy 21) Down Syndrome
K203	男	體染色體數目異常	遺傳諮詢	47,XY,+21(Trisomy 21) Down Syndrome
K204	男	體染色體數目異常	遺傳諮詢	47,XY,+21(Trisomy 21) Down Syndrome
K206	女	非平衡性構造異常	父母親血液染色體檢查及遺傳諮詢	46,XX,del(18)(p11.1)
K224	男	非平衡性構造異常	父母親血液染色體檢查及遺傳諮詢	46,XY,del(2)(p11.1p13.3) *2 cell: 45,XY,del(2)(p11.1p13.3),-20
K227	男	非平衡性體染色體構造異常	父母親血液染色體檢查及遺傳諮詢	46,XY,der(14;21)(q10;q10),+21 *2 cells: 45,XY,der(14;21)(q10;q10),-(15 or 20),+21 Down Syndrome
K229	男	構造異常	父母親血液染色體檢查及遺傳諮詢	46,XY,t(6;7)(q14;q34) *1 cell : 45,XY,t(6;7)(q14;q34),-8 #1 cell : 46,t(6;7)(q14;q34),t(7;14)

K231	男	非平衡性體染色體構造異常	父母親血液染色體檢查及遺傳諮詢	46,XY,der(14;21)(q10;q10),+21 Down Syndrome
K245	女	非平衡性構造異常	父母親血液染色體檢查及遺傳諮詢	46,XX,dup(8)(p21.3p23.1) *1 cell : 47,XXX,dup(8)(p21.3p23.1)
K265	女	非平衡性構造異常	父母親血液染色體檢查及遺傳諮詢	46,XX,del(7)(q35)
K269	男	體染色體數目異常	遺傳諮詢	47,XY,+21(Trisomy 21) *2 cells : 46,XY,-(15 or 17),+21 Down Syndrome
K270	男	體染色體數目異常	遺傳諮詢	47,XY,+21(Trisomy 21) Down Syndrome
K273	男	體染色體數目異常	遺傳諮詢	47,XY,+21(Trisomy 21) Down Syndrome
K276	男	體染色體數目異常	遺傳諮詢	47,XY,+21(Trisomy 21) *1 cell : 46,XY,+21,-22 Down Syndrome
K279	男	體染色體數目異常	遺傳諮詢	47,XY,+21(Trisomy 21) Down Syndrome
K283	女	體染色體數目異常	遺傳諮詢	47,XX,+21(Trisomy 21) *2 cells : 46,XX,-16,+21 #1 cell : 46,XX,-17,+21 Down Syndrome

Table 2. 串聯質譜儀血液胺基酸分析異常

個案編號	性別	代謝產物項目	結果	備註
K24	女	Threonine	28.18uM	參考值<25.07uM
K35	男	Leucine/Isoleucine	76.85uM	參考值 1.16-67.89uM
K47	男	Aspartic acid	55.56uM	參考值<48.54uM
K59	女	Citrulline	14.87uM	參考值<13.35uM
K76	女	Arginine	31.75uM	參考值<23.73uM
		Citrulline	15.24uM	參考值<13.35uM
		Leucine/Isoleucine	73.56uM	參考值 1.16-67.89uM
		Ornithine	166.18uM	參考值<101.96uM
		Tyrosine	46.32uM	參考值 0.75-24.70uM
K92	女	Aspartic acid	81.78uM	參考值<48.54uM
K114	男	Citrulline	17.33uM	參考值<13.35uM
K117	男	Citrulline	17.00uM	參考值<13.35uM
K125	男	Proline	467.02uM	參考值<367.95uM
K141	男	Citrulline	14.11uM	參考值<13.35uM
		Proline	631.69uM	參考值<367.95uM
K146	女	Aspartic acid	50.13uM	參考值<48.54uM
K157	男	Citrulline	52.75uM	參考值<13.35uM
		Cysteine	1.36uM	參考值<0.54uM
		Ornithine	175.36uM	參考值<101.96uM

※以上個案均需接受複檢

親愛的教養院院民家長／法定監護人，您好：

為照顧教養院院民的健康及其家庭相關疾病遺傳諮詢服務，臺北市立聯合醫院婦幼院區開始推行「臺北市教養院院民遺傳及罕見疾病篩檢計劃」，去年度我們已取得臺北市公私立教養院共計十二所，三百三十九名個案之同意篩檢，由臺大、榮總、馬偕、北醫以及婦幼的遺傳代謝專科醫師及醫檢師親自前往教養院，進行除了身體狀況的評估、代謝疾病及過去病史的瞭解外，我們將會再**抽血 20c.c.**以及**尿液**檢查，並在檢查結果出來後，提供醫師的建議、診斷以及個案和家族的諮詢服務，並且將檢驗結果報告回覆給家長。

所有的檢查及檢驗都是**免費**的。

目前診斷方法已和一、二十年前不同，可以提供更多的協助及諮詢，衷心期盼您配合檢查，以照顧更多需要照顧的人。

院民所提供的個人資料及檢驗內容，本院負有**保密**的責任。

訪視期間：於 **94 年 9 月開始至 94 年 12 月**完成訪視。如果您有任何問題，請撥諮詢電話：(02)2391-6470 轉 383，吳小姐。

臺北市立聯合醫院婦幼院區
小兒遺傳專科醫師顏瑞龍 敬啟

同意書

- ☐ 本人已完全瞭解上述說明，並同意接受此項篩檢。
- ☐ 願將血液檢體及照片保存於婦幼院區之本土基因庫銀行，以供未來臨床診斷治療或學術上研究之用。

院民姓名：_____ 家長或法定監護人：_____

中 華 民 國 九 十 四 年 八 月 十 六 日

為什麼要參加篩檢計畫？

由於過去未有這些診斷技術（細胞、分子遺傳技術），且相關檢查所需費用昂貴，因此有許多個案未能得到確診而隱身於社會之中，本身無法得到妥善的療育，且其家屬（手足）也存在著未知的遺傳風險。

本次計畫的主要目的，是希望透過新式的篩檢工具與診斷技術，給予院生遺傳及罕見疾病相關項目之檢查。因此，我們除了提供院生本身之診斷與照護外，更希望在發現進一步結果後，提供院生之家屬（手足）遺傳及罕見疾病的診斷與諮詢，避免這樣的情況再次發生。

本次計畫的負責單位～

本次計畫之主管機關為臺北市政府衛生局，由臺北市立聯合醫院婦幼院區統籌（計畫負責人：小兒科顏瑞龍醫師），並與財團法人罕見疾病基金會共同合作進行，提供本次計畫所需經費。

★ 計畫聯絡人：臺北市立聯合醫院婦幼院區 小兒科 吳景萍小姐
(02) 2389-9652

本次計畫之醫療團隊～

本醫療團隊由北市六家醫療院所，約十位遺傳專科醫師（包括臺北榮民總醫院牛道明醫師、國立陽明大學遺傳所陳燕彰副教授、臺北馬偕紀念醫院林炫沛醫師、臺北醫學大學附設醫院楊晨醫師、臺北國泰醫院黃正宏醫師、臺北市立聯合醫院婦幼院區顏瑞龍醫師等），以及國內醫學中心遺傳診斷實驗室、遺傳諮詢師（婦幼）、個案管理師（婦幼）所組成。醫療團隊將親自教養院為院生進行評估檢查。

參加篩檢計畫的項目、流程與費用～

關於篩檢項目、流程、報告內容請見後面的附件說明，費用部分則為免費。
（包含院生、家屬）

關於篩檢計劃：

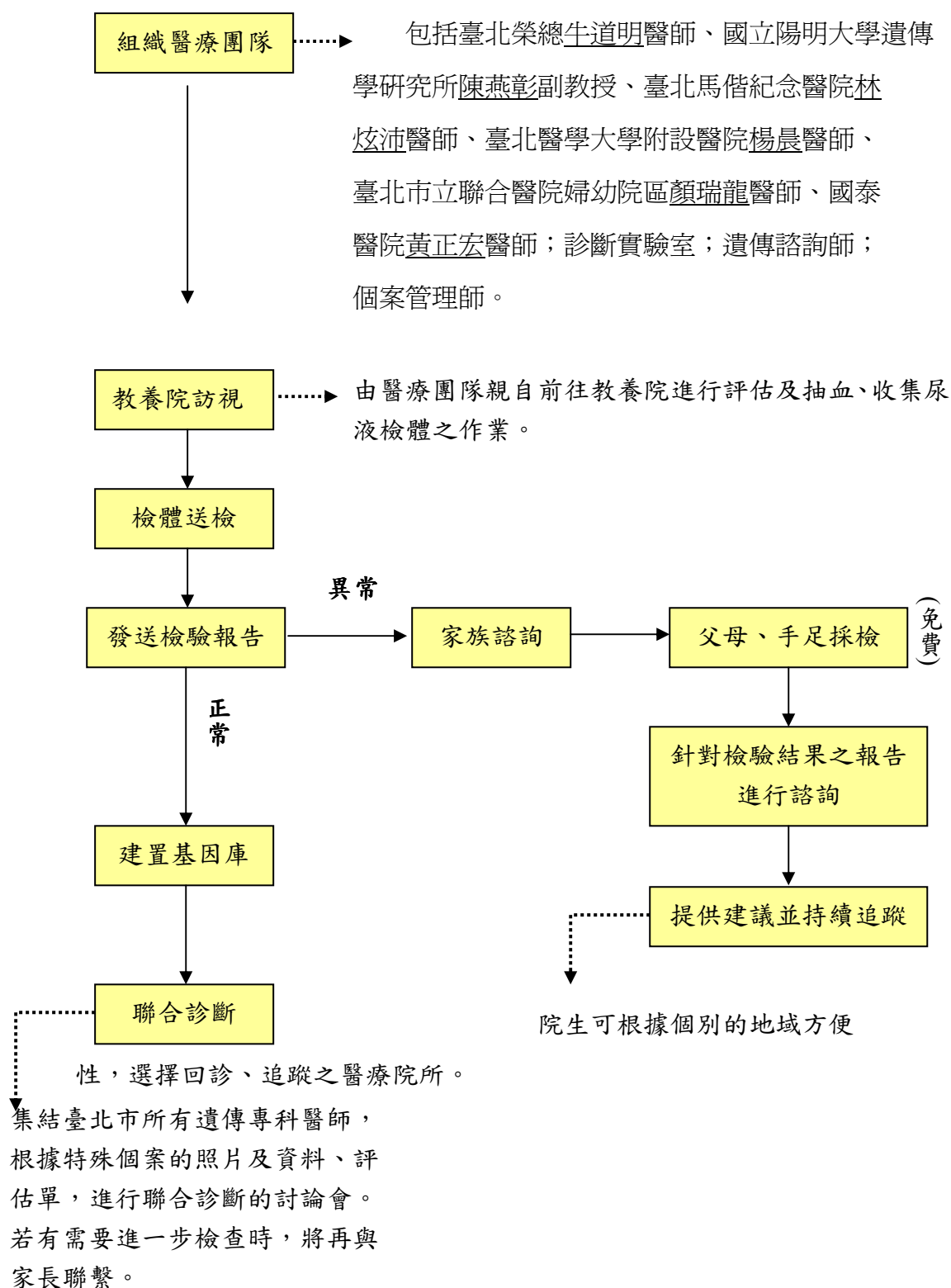
「臺北市教養院院童遺傳及罕見疾病篩檢計劃」為結合全臺北市所有小兒新陳代謝及遺傳專科醫師進行之大規模教養院院童代謝及遺傳疾病篩檢計劃，我們已於 93 及 94 年度完成臺北市公私立教養院(包括：市立陽明教養院、龍山啟能中心、恆愛發展中心、鵬程啟能中心、育仁啟能中心、萬芳啟能中心、城中發展中心、萬芳發展中心、弘愛發展中心、博愛發展中心、三玉啟能中心、永明發展中心，共計十二所)五百八十一名同意個案之篩檢，並提供**檢驗報告及免費諮詢**，目的在提供個案適當的診斷及預防疾病在家族內的再發。

檢驗費用由臺北市立聯合醫院婦幼院區之子計劃經費**全額補助**。

同時，本計劃有義務將各教養院所提供之院生名單及個人基本資料，予以妥善保存，除提供醫療人員作為評估及診斷之參考外，不為他用，並負資料保密之責任。

附錄四 臺北市教養院院民遺傳及罕見疾病篩檢

追蹤處置流程圖



附錄五 同意篩檢者基本資料問卷調查表

本表請家長填妥後繳交給教養院，以使評估及篩檢的過程能進行的更完備與順利。由於申請經費補助的需求，請務必詳細填寫個案資料，感謝您的配合，謝謝。

姓名		性別	☐ 男 ☐ 女	年齡	
身份證字號			生日	年 月 日	
戶籍地址	縣市 鄉鎮市區 村里 鄰 路街 段 巷 弄 號 樓				電話：
居住地址	☐ 同戶籍地址 縣市 鄉鎮市區 村里 鄰 路街 段 巷 弄 號 樓				電話： 手機：
殘障別	☐ 智障 ☐ 肢障 ☐ 聽障 ☐ 視障 ☐ 精神障礙 ☐ 其他：_____				
嚴重程度	☐ 輕 ☐ 中 ☐ 重 ☐ 極重				
病名					
家族史	☐ 無 ☐ 有（家族圖或以文字描述說明是否有類似疾病的親戚或家屬）				
重大傷病	☐ 無 ☐ 有，請說明_____				
已知代謝異常疾病					
其他說明：					

監護人同意簽章：_____

附錄六

傳真：2358-1424

吳景萍小姐

致臺北市立聯合醫院婦幼院區：

本院欣然同意配合臺北市政府衛生局、臺北市立聯合醫院婦幼院區及財團法人罕見疾病基金會合作進行之「臺北市教養院院童遺傳及罕見疾病篩檢計劃」，同意協助該計劃之醫療人員針對可能病患進行篩檢及診斷作業。

臺北市立 教養院

簽章

中 華 民 國 九 十 四 年

月

日

附件七

致臺北市公私立教養院(包括：市立陽明教養院、心路社區家園、自立庇護工廠、育成和平發展中心、健軍團體家庭、彩虹村家園、婦幼家園、喜憨兒社區照護中心、陽明養護中心、萬大團體家庭)：

「臺北市教養院院童遺傳及罕見疾病篩檢計劃」為結合全臺北市所有小兒新陳代謝及遺傳專科醫師進行之大規模教養院院童代謝及遺傳疾病篩檢計劃，我們已於去年度完成臺北市公私立教養院(包括：市立陽明教養院、龍山啟能中心、恆愛發展中心、鵬程啟能中心、育仁啟能中心、萬芳啟能中心、城中發展中心、萬芳發展中心、弘愛發展中心、博愛發展中心、三玉啟能中心、永明發展中心，共計十二所)三百三十九名同意個案之篩檢，並提供**檢驗報告及免費諮詢**，目的在提供個案適當的診斷及預防疾病在家族內的再發。

檢驗費用由臺北市立聯合醫院婦幼院區之子計劃經費**全額補助**。

同時，本計劃有義務將各教養院所提供之院生名單及個人基本資料，予以妥善保存，除提供醫療人員作為評估及診斷之參考外，不為他用，並負資料保密之責任。

完成篩檢後，本院將：

- 一、 供檢驗報告，內容包括代謝致殘疾病的篩檢、脆折症分子檢查、黏多醣症尿液檢查、染色體檢查等，視患者進行的項目，提供結果。
- 二、 提供確診之個案家庭遺傳諮詢與可能的疾病治療。

計劃負責人：

臺北市立聯合醫院婦幼院區
小兒遺傳專科醫師 顏瑞龍

中 華 民 國 九 十 四 年 八 月 二 十 九 日

附件八 九十四年度臺北市教養院院童遺傳及罕見疾病篩檢評估單

姓名	性別	年齡	身分證字號
已知代謝異常疾病	殘障別	嚴重程度	家族史(圖)
重大傷病： ☐ 無 ☐ 有，請說明：_____			

◆Associated defect

頭型：_____

facial dysmorphism：_____

眼：_____

耳：_____

頸：_____

胸：_____

腹：_____

生殖器：_____

肢體：_____

皮膚：_____

其他：_____

◆特殊病史：_____

◆出生異常狀況：_____

◆先天性：_____

後天性：_____

◆ Impression

檢驗項目		檢驗機構
☒ ms/ms		臺大醫院
☐ Fragile X Syndrome	☐ 染色體 ☐ FISH for ()	奇美醫院 婦幼院區
☐ MPS urine		淡水馬偕
☐ CPK	☐ thyroid function	婦幼院區
☐ uric acid		婦幼院區
☐ 建議來院檢驗項目：		

評估者簽名：_____