

新生兒溶酶體貯積症篩查 - 台灣經驗

蕭廣仁

財團法人預防醫學基金會

溶酶體貯積症 (Lysosomal Storage Diseases; LSD) 涵蓋因溶酶體內不同的水解酶或其他蛋白質缺乏所導致的近 50 種遺傳疾病。其中大部份為常染色體隱性遺傳，只有三種 (Fabry、Hunter MPS II、Danon) 是 X-性聯遺傳。依貯積的分子不同，可大略分為醣原貯積症 (如: Pompe 龐貝氏症、Danon 氏病.. 等)，脂質貯積症 (如: Gaucher 戈謝病、Fabry 法布瑞氏症、Niemann-Pick 尼曼-皮克病、Krabbe 克拉伯病.. 等)，和黏多醣貯積症 (如: MPS I 型 Hurler 赫勒/Scheir 施艾、II 型 Hunter 韓特、III 型、IV 型、VI 型.. 等)。這些無法代謝分解的分子持續貯積在不同的組織內，最終造成細胞與組織功能的損壞。許多這類疾病會影響到中樞神經系統 (CNS)，多數病患都會有相當程度的後遺症，提早死亡。近年來除了血液幹細胞移植 (Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT) 治療方式外，酶補充療法 (Enzyme Replacement Therapy, ERT) 及口服小分子藥物 (如：基質/底物減量療法的 Miglustat) 陸續研發上市，對於這些貯積症治療的成效有重大的改善。然而如何在病程尚未應影響到中樞神經系統或造成其他器官組織不可逆的傷害前，發現病患鑑別診斷分型，給予正確和及時的治療，以期良好的療效與預後為目前防治此類疾病的重要議題。如何有效利用新生兒篩查檢出無症狀的此類病患，以達早期治療的目的，乃成為近來研發的項目。

台灣地區於 2005 年開始進行華人發病率較高的龐貝氏症開始先驅計畫，陸續篩查超過百萬新生兒 (*Mol Genet Metab* 2012;106:281, *Am J Med Genet Part A* 2013;164A:54)，發現嬰兒型 (IOPD) 龐貝氏症發生率為 1/40,000 ~ 1/55,000，晚發型 (LOPD) 為 1/18,000 ~ 1/30,000。另外還發現華人帶有 C.172G>A 的假型 (Pseudodeficiency) 的比例相當高 (allele freq. 14.5%)，造成篩查計畫初期不少的困擾。目前轉介醫院對篩查陽性個案，多能在一天內做成臨床診斷是否需要立即開始 ERT 治療。嬰兒型個案開始治療的年齡幾乎全

部小於一月（中位數：出生後 9~14 天）。長期追蹤（2~7 年）新生兒篩查檢出的嬰兒型個案（無一死亡）比臨床發現個案的治療效果顯著良好甚多，實證龐貝氏症新生兒篩查的可行性與效果（*J Pediatr* 2015;166:800 and 985）。

法布瑞氏症是第二個在台灣地區試行新生兒篩查的 LSD。2006 年開始進行先驅計畫，篩檢超過 50 萬新生兒，發現典型個案在台灣地區的發生率為 1/15,000~1/25,000，另外發現很多因為 IVS4+919G>A 突變導致的晚發心臟型（男性 ~1/1,600）（*Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:450）。何時該開始治療這些早期發現無症狀的個案是目前尚未有共識的議題。2008 年及 2010 年台灣地區分別開始試行黏多醣貯積症 I 型（MPS I）及戈謝病的新生兒篩查，十多萬新生兒篩查結果，顯示 MPS I 發生率約為 1/18,000~1/50,000（*Orphanet J Rare Dis* 2003;8:147），戈謝病約為 1/100,000~1/300,000（*Clin Chim Acta* 2014;431:80）。如何對新生兒篩查發現的無症狀個案鑑別這些 LSD 的表型及分類（如：MPS 的 I-HS，I-S，和 I-H；戈謝病的 1 型，2 型，和 3 型），及時選擇給與正確的治療方法是目前重要的課題。

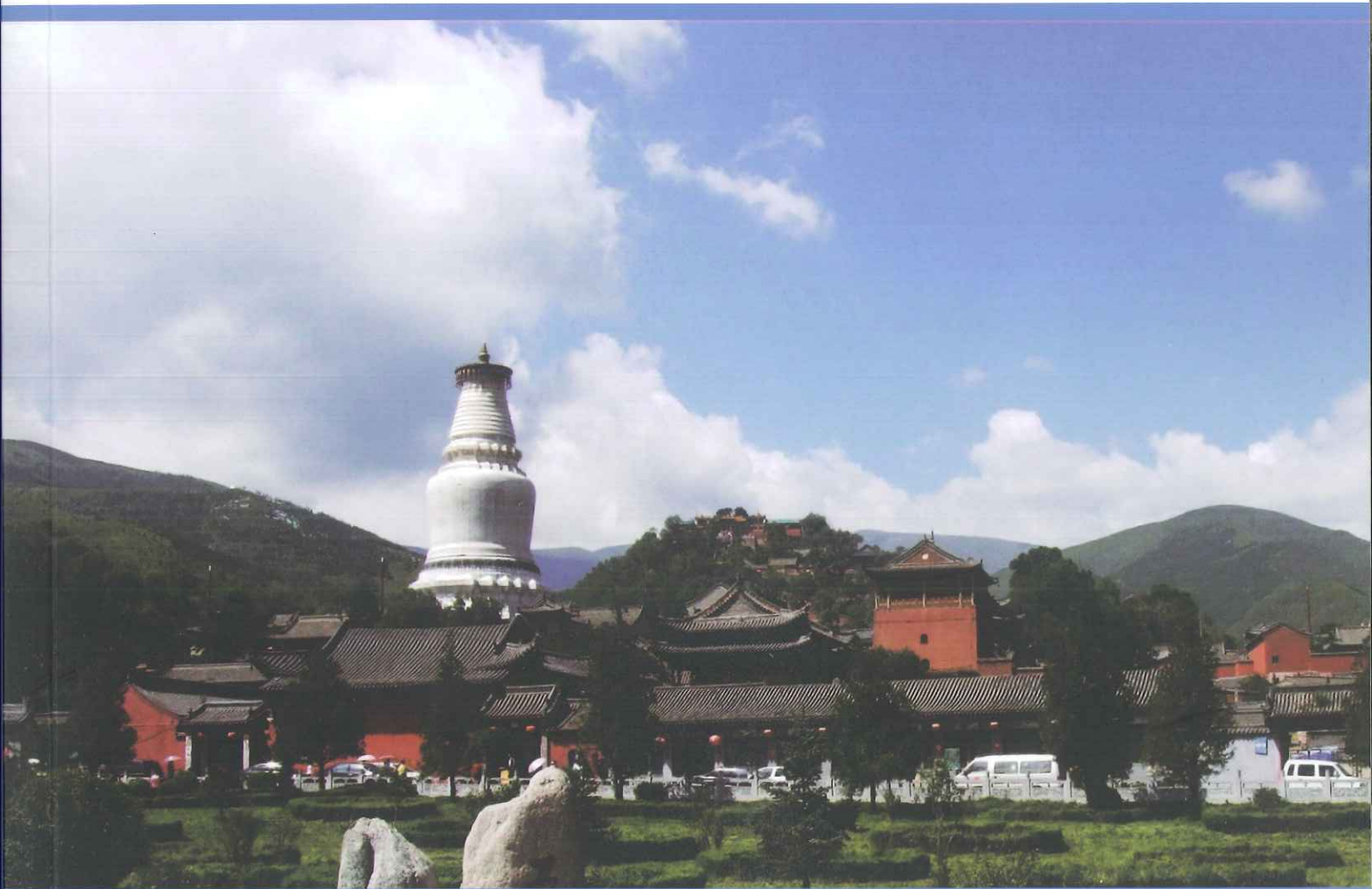
台灣地區 LSD 新生兒篩查的檢驗方法由早年的螢光酶學定量方法，發展到目前全面使用串聯質譜儀（MS/MS）同時定量多個酶活性的產物，可以同時篩查上述 4 種 LSD（*Clin Chim Acta* 2014;431:80）。MS/MS 方法篩查龐貝氏症及法布瑞氏症的初檢陽性率為 ~8%，其他項目為 0.5%~1.9%。採集複檢血片後陽性需要轉介的比率為 0.02%~0.98%。目前除了上述 4 種 LSD 以外，已有篩查中心測試同時再增加 MPS II 及 MPS VI 兩種 LSD 篩查的可行性。

從 2015 開始，台灣地區的 3 個篩查中心全部正式提供家長選擇自行付費（新台幣 600.-）參加上述 4 種 LSD 的新生兒篩查，平均 85~95% 的家長選擇付費篩檢。篩查陽性個案確診後的治療費用完全由「全民健康保險」給付。根據健康保險署的統計這些使用酶補充療法的 LSD 病患治療費用，各種類 LSD 疾病平均每人每年花費台幣 818 萬到 2,463 萬不等，包括了所有全民健保各種疾病平均每人藥費的前五名。如何長期持續支應這些個案每年的治療費用，將成為未來需要面對的困難。

第七届全国新生儿疾病筛查新进展

学术研讨会

大会汇编



主办：山西省妇幼保健院 儿童医院（山西省新生儿疾病筛查中心）
浙江大学医学院附属儿童医院（浙江省新生儿疾病筛查中心）

中国·山西太原【2016年10月12日-15日】

蒯广仁