

Pompe (龐貝症) 的篩查與診治

蕭廣仁

台灣財團法人預防醫學基金會

龐貝症 (Pompe disease, PD) 是因為酸性 α -葡糖苷酶 (acid α -1,4-glucosidase; GAA; EC 3.2.1.20) 先天缺陷所造成的常染色體遺傳疾病。因為無法有效降解糖原 (glycogen) 而造成糖原貯積在各種肌肉細胞的溶酶體內，所以又稱為糖原貯積病 II 型 (glycogen storage disease type II; GSD II; MIM232300)，是第一個被認知為溶酶體貯積症 (Lysosomal Storage Diseases; LSD) 的疾病。臨床上分為嬰兒型 (infant-onset PD; IOPD) 和晚發型 (late-onset PD; LOPD)。經典嬰兒型 (classical IOPD) 個案多在新生兒期到 3 個月大就發病，主要影響到骨骼肌和心肌，表現為軟嬰兒 (floppy baby)、心臟擴大、和心肌肥厚，大多於一歲以內死於心臟和肺臟衰竭。非經典嬰兒型 (non-classical IOPD) 發病較晚，病況較輕些，活存時間也較長些。晚發型依發病年齡不同，又可分為兒童型、青少年型、和成年型，主要影響骨骼肌和呼吸肌，很少影響心臟，主要死因為呼吸衰竭。一般說來，個案越早發病，病情進展越快，預後越差。華南地區嬰兒型龐貝症的發生率相對較高，可能是有一個因方舟效應 (founder effect) 造成的常見突變 c.1935C>A (p.D645E) 導致個案較多 (*Hum Mutat* 1998;11:306)。台灣地區這個常見突變的等位基因頻率在 IOPD 中高達 0.6~0.8，90% 以上的 IOPD 個案至少帶有一個這種突變。基因定型對於協助鑑別診斷可以有相當的幫助。

在 2006 美國和歐洲正式核准酶替代療法 (ERT) 的人重組酸性 α -葡糖苷酶 (rhGAA; α -glucosidase alfa; 藥名: Myozyme) 用於治療之前，龐貝症在臨床上只能對症狀醫治，沒有有效的治療方法。目前酶替代療法雖然還不能完全治癒所有表型的全部病狀，但至少都能相當有效的延緩病程，有效的改善了治療效果。如何在病程尚未造成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疾病的重要議題。如何有效利用新生兒篩查檢出無明顯症狀的龐貝症病患，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) 龐貝症發生率為 1/32,000~

1/53,000，晚發型 (LOPD) 為 1/28,000 ~ 1/36,000，總發生率約為 1/18,000。另外還發現華人帶有假性缺陷 (Pseudodeficiency) 變異基因 C.1726G>A 的比例相當高 (等位基因頻率 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快速診斷的指標是：1. 低 GAA 活性 ($<0.5 \text{ umol/h/L}$ ，血片 MS 測定)，2. 肌張力低下，3. 血液肌酸激酶升高 ($\text{CK} > 250 \text{ U/L}$)，4. 超聲左心室肥大 ($\text{LVMI} > 80 \text{ g/m}^2$)，多能在個案住院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 12 ~ 22 天，範圍：出生後 6 ~ 34 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，實證龐貝症新生兒篩查的可行性與效果 (*J Pediatr* 2015;166:800 and 985)。如果依據上述快速診斷指標判定需要立即治療的個案，能在住院第一天就開始 ERT 治療，將治療時效推前到出生後十天以內，治療效果更佳 (*J Pediatr* 2016;169:174)。基於這些實證結果和其他國家地區的數據，美國已於 2015 正式批准將龐貝症列入新生兒篩查常規項目的推薦清單中 (*Pediatr Neurol* 2017;77:12)。

台灣地區龐貝症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，除了龐貝症以外，可以同時篩查法布瑞症 (Fabry)、黏多醣貯積症 I 型 (MPS I)、和戈謝病 (Gaucher) 等溶酶體貯積症。MS/MS 方法篩查龐貝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% (*Clin Chim Acta* 2014;431:80)。串聯質譜儀方法除了可同時篩查多個溶酶體貯積症外，因為敏感度高還可以調整切值降低假陽性 (*Mol Genet Metab* 2018;123:135) 和鑑別假性缺陷 (*Clin Chem* 2017;63:1271)。但是所需儀器設備和人力費用也較高。另外如何長期有效的隨訪晚發型個案，在必要時給於及時有效的干預與治療，將是未來要面對的挑戰。

從 2015 開始，台灣地區的 3 個新生兒篩查中心全部正式提供家長選擇自行付費 (新台幣 600.-; 約人民幣 130.-) 參加上述 4 種溶酶體貯積症的新生兒篩查，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使用酶替代療法的溶酶體貯積症病患治療費用，各種類溶酶體貯積症平均每人每年花費台幣 700 萬到 2,000 萬（約人民幣 150 萬到 430 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。2016 有 78 名龐貝症病患使用健保給付治療，每人平均花費了台幣 1,000 萬（人民幣約 215 萬）。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。

Email: hsiao@pmf.tw

2018 第八届 全国新生儿疾病筛查新进展学术研讨会

资料汇编

主办单位：浙江省新生儿疾病筛查中心
深圳市妇幼保健院
全国新生儿疾病筛查学组

4月19-22日
中国·深圳

