

# 罕見疾病偵測治療與遺傳醫學新進展

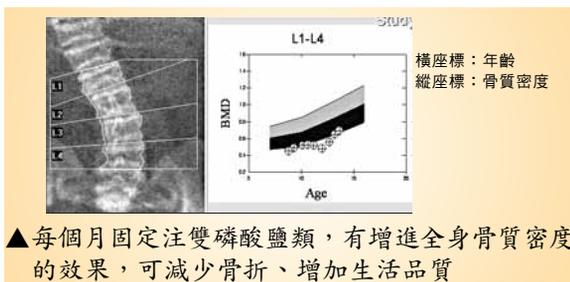
◎林口長庚兒童醫學遺傳科主任 侯家璋

16歲大的小衷被疲憊的母親帶入急診。媽媽對醫生主訴他又發生骨折了。小衷目前只有98公分，坐不穩也常興奮的擺手，毫不怕生。他的目光無法直視而且眼球一直溜溜的轉動（震顫）。他出生時即有白內障，肌肉張力弱、發展遲緩、智能障礙及明顯的行為問題：包括活潑外向、易發怒、頑固、異常的重複性動作、及注意力不集中等。小衷罹患的是羅威氏症候群（以先天性白內障及智能障礙為表現之性聯遺傳疾病），僅發生於男性。當母親為帶因者時，若生男孩有一半機率為此症候群病患。由於病患約於1歲時會有不同程度之腎小管功能異常，許多物質於尿液中流失：包括鈉、鉀、胺基酸、有機酸、白蛋白、鈣、磷、與肉鹼等，易有佝僂症、骨質疏鬆併發骨折、與脊椎側彎。隨著年紀增加會有身材矮小、便秘、與腎衰竭

之情形。

它是一種罕見疾病，發生率約十萬分之一，缺陷主要影響於眼睛、腦部與腎臟。此基因缺陷時使一種參與細胞內高基氏體的代謝過程酵素缺乏，導致細胞內各蛋白質之間輸送困難，特別是在腎小管上皮細胞及眼睛之水晶體。診斷經皮膚切片檢測酵素活性小於正常人之10%並由基因分析也找到源於母親的致病突變點而確立診斷，因為懷孕中的大姐也是帶病者，經遺傳諮詢及產前基因診斷證實為正常的男孩。對小衷積極的治療包括以藥物控制腎小管酸血症（維持血液中電解質及酸鹼質正常）外，並補充口服肉鹼、靜脈注射雙磷酸鹽製劑及生長激素。經3個月後小衷已可坐起，從此不再有骨折發生。

先天缺陷為兒童死亡三大原因之一（其他是惡性腫瘤及意外事故），為新生兒及兒童加護病房重要疾病之一。其成因多源於胚胎發育受阻：包括(1)遺傳因素：基因及染色體異常。(2)環境因素：感染、藥物、輻射線、母體疾病（糖尿病、子宮畸形）、高齡生育、社會條件、及外力機械因素。(3)多因子（先天體質加上環境）：如大部分的先天性心



臟病、及兔唇腭裂、及精神疾病。因此如何監測胎兒的發育成長（產前）與新生兒的先天異常（產後）是為婦幼保健的重要課題之一。當今在罕見遺傳疾病的偵測治療流程為：由胚胎著床前基因診斷，絨毛膜取樣（最佳時機在懷孕 9 週之後）、羊膜穿刺檢查（最佳時機在最後 1 次月經開始後的 14 至 18 週之間）到新生兒篩檢。它們可幫助確定一些胎兒的染色體問題，但仍有一些先天性的缺陷無法經此檢查得知，例如：兔唇顎裂、先天性心臟病、多指（趾）、耳聾、智能不足等。因為絨毛膜取樣之流產率較羊膜穿刺檢查高，因此多建議在高齡產婦及有單一基因遺傳性疾病家族史之病患，如血友病、地中海型貧血。若懷疑有外觀或內臟畸形可施行 3D 立體或 4D 高解析度（妊娠 26 週至 32 週之間）超音波檢查，後者能夠看到即時的胎兒動態影像。當然最早的是採行體外檢驗胚胎程序的胚胎著床前基因診斷，它除可大大減輕婦女身心的煎熬外，在染色體數目異常及其他嚴重單基因遺傳疾病篩檢上亦是一大利器，但同時應注意倫理爭議。

遺傳疾病的型態，隨著診斷技術的進步而有極大變化，如常見的唐氏症已逐漸減少，而由於醫學照護技術的進步，加上新生兒篩檢的施行，帶有遺傳疾病或多重先天畸形或代謝障礙之新生兒多能存活並成長，這些慢性疾病的併發症卻造成高罹病率及兒童死亡率。其中先天代謝異常疾病（IEM）的篩檢是目前產後把關的重要課題。IEM 多因人體缺乏某種生化代謝反應所需的酵素，或其輔助因子所致，常對智力或神經及內臟有不同程度的傷害。當今一代加上二代新生兒篩檢（串聯質譜儀），可很早診斷出各類 IEM，並予及時治療。串聯

質譜儀可快速準確地篩檢 30 種以上的先天代謝異常疾病（如肉鹼，氨基酸或脂肪酸代謝異常），並可由尿液氣相光譜質譜儀確認。展望未來更多的代謝疾病篩檢項目將被研發納入及早診療，例如：黏多醣症、第二型肝醣儲積症（龐貝氏症）、法布瑞氏症及高雪氏症。

罕見疾病治療原則是症狀治療及三 R 策略：R1-Restriction（限制前驅物質），如苯酮尿症食用特殊配方奶粉減少無法代謝的苯氨基丙酸；食用無乳糖配方奶粉於半乳糖血症。R2-Replacement（補充缺少的酵素、代謝產物或激素荷爾蒙），如類固醇製劑於先天性腎上腺增生與甲狀腺素於先天甲狀腺低能症。R3-Removal（移除有毒物質）：例如以苯甲酸鈉幫忙排除血氨，及肉鹼可與有毒的有機酸結合幫助排出。其他如輔助因子維生素 B 群於各種有機酸尿症，雙磷酸鹽於先天骨骼異常皆是新的選擇。

酵素置換治療：酵素置換療法可在溶酶體儲積症患者能夠施行骨髓移植之前維持較正常的生長發育，避免進一步影響腦神經功能。基因人工合成修正過的酵素製劑，經由靜脈注射治療後大部分的病患都有明顯進步。現今另有口服



▲典型的糖氏症患者，其 21 號染色體會比一般人多一條（照片提供：郭惠珍）

的藥物（如 Zevesca）已進行試驗。

雙磷酸鹽類：每個月靜脈注射雙磷酸鹽用於治療先天成骨不全（玻璃娃娃）已經被證實有增進全身骨質密度的療效（如圖表）。應用在其他型式的骨骼發育異常或罕見畸形性骨疾病及兒童骨質疏鬆症也有不錯的成績，大大減少病患的骨折、骨疼痛及高鈣血症等狀況。其有效性與安全性已被證實。

基因工程合成人類生長激素（rhGH）：目前 rhGH 臨床應用健保給付的適應症有：(1)生長激素缺乏症。(2)透納氏症候群：生長激素可改善患者成年後的身高，同時增進生理心理健康。(3)小胖威利症：特徵包括嬰兒期的低張力症、典型的臉、短小的手足與輕至中度智障，孩童之後的嗜食症導致肥胖、身材矮小、性腺機能低下、行為異常、睡眠及呼吸障礙、骨質疏鬆、及代謝異常。使用治療後對心智發展、心肺功能、肌力加強、減重、脂肪代謝均有助益。

另外可以生長激素治療的新適應症包括：(1)有低出生體重兒病史的矮小兒童：足月兒小於 2,500 公克以下，常是子宮內胎兒生長遲滯的結果。這些兒童有高達 10 至 15% 會持續身材矮小，他們也有較高生成常見的成人疾病如高血壓、糖尿病及心臟血管疾病的危險性。若及早以生長激素治療，在身高有明顯功效。生化監測如血糖、胰島素、血脂肪、身體組成、骨質密度均有改善效果。(2)兒童慢性腎衰竭：腎臟的功能異常導致身體酸鹼度及電解質失調，併發骨骼病變與貧血，會引起孩童的生長遲緩，亟需生長激素治療。(3)嚴重型地中海型貧血或遺傳性疾病貧血：嚴重的貧血時身體組織的氧氣灌注不足會阻礙成長，另外長期輸血或使用類固醇藥物治療此類疾病時，可能會造成內分泌器官失

能引起生長激素分泌不足的現象。(4)早老症與類早老症如柯凱因氏症等。

由基因的改變而引起的疾病，由重建正常基因著手來對症治療應是較治本的療法。基因治療包括修補缺損基因或補充正常基因，目前仍以先天代謝異常疾病為主。將來可結合更多新療法，如以一種抗癲癇藥物 2-丙基戊酸鈉（帝拔癲）來修飾罹病基因以增加正常基因產物（脊髓性肌肉萎縮症）；肌母細胞注射於肌肉失養症等。總之，遺傳或先天疾病除了成因複雜外，臨床症狀亦常牽涉多重器官。目前相關遺傳或先天疾病診斷之確立已有突破性進展。加上各專科醫師、復健專家、護理學家及生物遺傳學家之團隊合作療效更為顯著。☺

## 感恩的心

院長您好：

我是首次因病住進貴院，意想不到貴院的主治醫師，及其率領的醫療團隊，包括助理醫師、護理長、護士及練習生，對病家之接待、對病人之照顧，均是如此親切，使我們實際體會到「視病如親」的真意。這當然也都是院長教誨之所致。所以，我們要感謝您這群優秀的醫療團隊，也要感謝院長。懇請予以表揚，以茲鼓勵。

敬叩醫安

6H09 病房 武梅邨敬上

