

## 110 年罕見疾病防治工作補助計畫成果

補助國立臺灣大學醫學院附設醫院等 11 項計畫，各補助計畫依罕見疾病別所占經費比例如圖 1、各研究領域所投入之經費比例如圖 2。各補助計畫及機構名稱詳如表 1（含成果摘要）。

總經費 670 萬

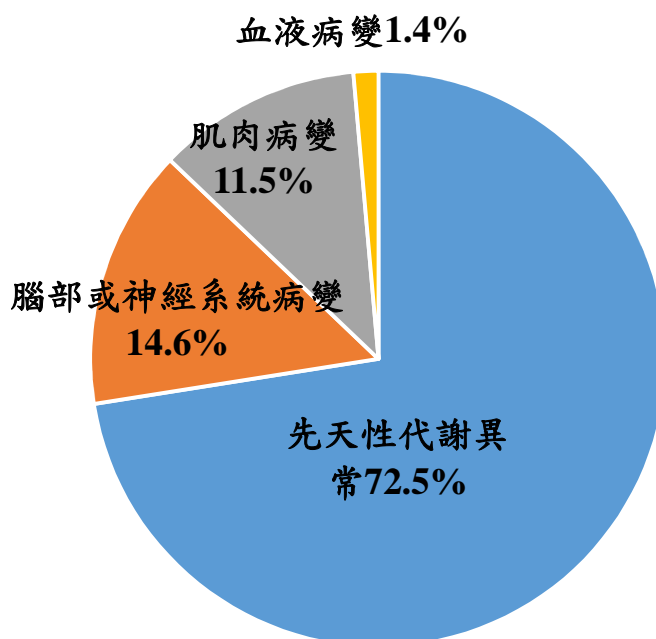


圖 1 各補助計畫依罕見疾病別所占經費比例

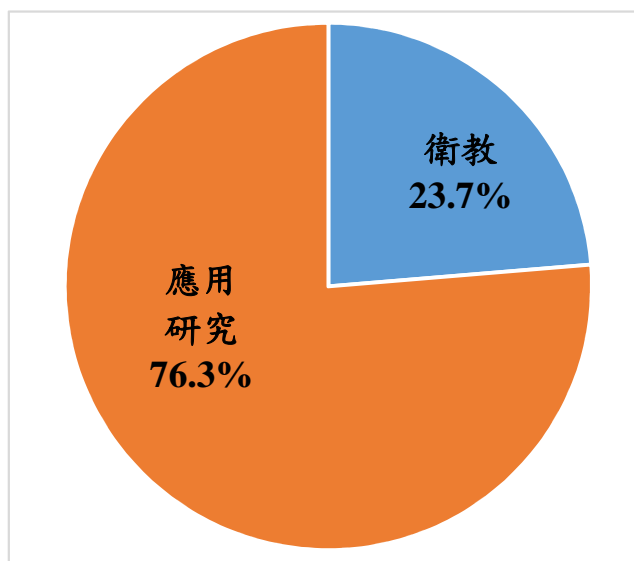


圖 2 各研究領域所投入之經費比例

表 1、110 年罕病補助計畫及執行機構

編號	受補助單位	主持人	計畫名稱
1	臺灣大學醫學院附設醫院	簡穎秀醫師	建立罕見疾病(先天性脂肪代謝異常)飲食手冊計畫
2	臺中榮民總醫院	李秀芬醫師	對未診斷出之兒童罕見神經疾病全基因體定序數據重新分析之研究
3	國立成功大學	蔡孟哲副教授	時間序列分析運用於研究龐貝氏症的健康經濟效應
4	臺北榮民總醫院	牛道明醫師	戊二酸尿症第一型病人的聽力及影像表現
5	臺北榮民總醫院	林為聖醫師	早發型龐貝氏症患者之口腔動作、吞嚥功能、聲語及聽力之評估與預後分析
6	臺灣大學醫學院附設醫院	翁奴謹醫師	建立動態肌肉定量超音波應用於裘馨氏肌肉失養症患者評估追蹤與跨領域的整合性醫療照護
7	臺灣大學醫學院附設醫院	翁慧玲營養師	建立國內罕見疾病(先天性代謝異常)醫療配方使用標準及指引
8	馬偕紀念醫院	莊志光研究員	針對無症狀黏多醣症新生兒篩檢確診以及高危險疑似個案之長期病況發展追蹤並探討黏多醣症表現型和基因型一致性的關係
9	小腦萎縮症病友協會	涂衛成秘書長	罕見疾病小腦萎縮症-最後一哩路的祝福與期盼宣導影片發行補助計畫
10	海洋性貧血協會	盧孟佑理事長	輔導海貧病友朝正向自我認同活動計畫
11	中國醫藥大學	林瑋德副教授	三甲基胺尿症之生化與分子診斷

計畫名稱：建立罕見疾病(先天性脂肪代謝異常)飲食手冊計畫

機構及主持人：臺灣大學醫學院附設醫院簡穎秀醫師

<p>研究成果摘述</p>	<p>此次計畫成果可分為:文獻分析、市售食品粗脂肪含量分析、建立低脂飲食衛教手冊、製作低脂飲食相關衛教教材及桌遊以及製作先天性脂肪代謝異常衛教宣導影片共五個部分。前兩項為針對這類病友的衛教者及政策制定者可以參考的分析比較表格，包含有國外的營養諮詢成效、國內外常見醫療配方的成份比較等...；後三項則是針對病友家庭的衛教以及疾病的推廣所製作的實體衛教工具，為推廣專業人員藉由實體營養衛教工具，同時製作疾病介紹及營養衛教影片，以提升對脂肪代謝異常患者的營養照顧品質，與增加社會大眾對於罕見疾病的認識。</p>
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>國內對於先天性脂肪代謝異常的疾病照護方式較缺乏實體的衛教工具，病友往往不了解飲食控制的目的及方法。透過此次計畫除了蒐集文獻資料之外，也製作了如手冊、教具、影片等實體的衛教工具，以提升對脂肪代謝異常患者的營養照顧品質，同時也增加社會大眾對於罕見疾病的認識。而在建議方面，由於目前國內較缺乏此類疾病的統計資料，故建議針對包含國內醫療配方的使用(品牌、使用方法等...)、國內營養諮詢常見問題、遵從度不佳的原因等等可以做國內統計，也同時透過這次衛教道具成果的迴響回饋做改善修正，未來可以做出更加貼合這些罕病病友家庭、或是衛教者需求的協助。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>在執行計畫的過程中，由於國內對於這類型相關疾病的照顧以及衛教資料不多，再加上經費及時間的不足，造成成果可能有些不盡完美之處。例如像是國內的營養諮詢頻率及醫療配方使用狀況，因為缺乏國內醫院相關的統計資料，所以僅能透過國外的文獻與本院照顧經驗進行比較及整理。另外是關於衛教道具的部分，這次的衛教道具製作包含衛教手冊、衛教影片以及衛教教具，在製作的過程因時間、經費以及罕病衛教道具經驗等原因，在精緻度有所</p>

	<p>限制，建議下一次若有類似的計畫可以透過向病友展示這次成果的回饋中找到可改善之處，並製作出更貼合需求且更精美的衛教道具。</p>
--	--

計畫名稱：對未診斷出之兒童罕見神經疾病全基因體定序數據重新分析之研究

機構及主持人：臺中榮民總醫院李秀芬醫師

<p>研究成果摘述</p>	<p>本計畫預計建立半自動化及新的基因分析演算程序，以重新分析先前未診斷出的全基因體定序(WGS)定序資料，藉以減少人工判讀巨量資料之耗時及負擔，加快分析時程並評估國內重新分析全基因體定序(WGS)數據之診斷增加效益。依據計畫預定程序我們進行了 60 個 WGS 數據重分析，發現有 10 個 WGS 數據樣本發現與原始主訴病況有關聯的而於先前分析中未發現之致病突變，其重分析偵測率為 16.6%，類似於先前研究。此 10 個 WGS 具有先前未發現的致病突變且具有各種不同形式的突變，包含 SNV/indel, intronic splicing variation 及 structure variation 等。</p>
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>使用新的半自動分析程序及雲端分析平台，可以找出先前分析流程未能發現或不同程度的致病突變。因此，此研究顯示 WGS 定序資料的重分析得以增加疾病基因診斷率，對於罕病的照護或防治有增進的成效。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>WGS 龐大的資料量，對於計算機之計算能力及資源是相當沉重的負擔，需能佈署強大的計算能力硬體方可完成，也對日後 WGS 重分析成本的增加可能是一種限制。此研究縱然可由 WGS 重分析發現不同形式的變異，但仍未能對於位於 UTR 區域、會影響基因表現或是剪接之變異之 WGS 突變資料上著墨，留待日後能有新的演算法或基因知識方能完成此類 WGS 定序資料上基因突變的尋找分析。另外由於目前之 WGS 為短片段定序，對於基因組之結構變異偵測仍是一種弱點，也需有新的分析方式來彌補或是導入第三代長片段 WGS 來解決。</p>

計畫名稱：時間序列分析運用於研究龐貝氏症的健康經濟效應

機構及主持人：國立成功大學蔡孟哲副教授

研究成果摘述

酵素替代療法是目前唯一針對罕見疾病龐貝氏症有效的療方，此前僅能給予病人支持性治療，儘管酵素替代療法再搭配新生兒篩檢計畫可以明顯降低患者死亡率，也大幅改善他們的生命功能與生活品質，但酵素替代療法仍無法完全治癒龐貝氏症，長期使用下病人仍可能出現相關併發症或者後遺症，並隨著病人存活率增加，酵素替代療法的藥物總費用亦隨之上升，因此為幫助罕見疾病藥物政策的調整與達到資源最合適的分配利用，實有必要針對龐貝氏症進行相關健康經濟學研究，而分析結果將有助於制定健全且永續的龐貝氏症給付醫療政策。本計畫研究資料取自台灣全民健康保險研究資料庫，研究年度範圍自 2003 年至 2014 年，針對診斷為龐貝氏患者的死亡存活情況及其醫療資源使用，包含酵素替代療法中 Myozyme 藥物使用與其他醫療資源花費等，使用時間序列方式估算龐貝氏症的盛行率、醫療花費與酵素替代療法費用的年度變化，並且推估往後的變化趨勢，同時藉由建立中斷時間序列分析中的分段回歸模組，檢視全民健保核予酵素替代療法給付與新生兒血片篩檢龐貝氏症等兩項政策施行後之上述趨勢的時序變化，結果顯示因 2005 年開始逐步推行新生兒血片篩檢龐貝氏症，因此在 2006 年至 2010 年間，病人數急遽增加，特別是晚發型病人的盛行人數，而且自 2010 年後，早發型病人的 Myozyme 藥物費用急遽增加，至 2014 年早發型龐貝氏症患者的每人每年 Myozyme 酵素治療費用已達近 730 萬元，不論早發型或者晚發型病人，酵素治療費用已是總醫療費用的絕大部分，特別是在早發型病人的酵素治療費用，呈現指數型增加，預估於 2024 年早發型龐貝氏症病人的每年每人 Myozyme 酵素治療費用將逾 1500 萬元，而整體龐貝氏症病人的 Myozyme 酵素費用將達 13.6 億元，對此政府部門可能必須開始思考因應策略，例如

	產前篩檢或者藥價調整等。
研究成果對罕病照護或防治之應用或建議	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 透過新生兒血片篩檢的確能夠早期診斷接續早期治療，而隨著基因檢測的進步，針對病患家庭成員應提供相關遺傳資訊，提供孕前甚至產前的篩檢服務，期能減少疾病的發生率，進而減少因為新病人而須要進一步治療的相關費用，以在成大單一早發型個案治療為例，在不考慮藥物費用變動因素的前提下，其前十年的治療費用從第一年 915,111 元增加至第十年 25,148,606 元，累積出生後前十年藥物費用即高達 130,555,836 元，由此可見避免一個早發型個案的所帶來醫療負擔的減輕。</li> <li>2. 酵素治療是目前龐貝氏症患者的主流治療，但目前研究顯示仍無法避免部分神經學症狀的惡化，所以需要增加藥物劑量，但未必能達到效果，因此開發更有效的治療方式，包括新一代的酵素替代療法，或者基因治療等方式，期能找出更佳的治療策略，幫助病患治療。</li> <li>3. 對於晚發型的病人，除了基因型的影響之外，目前仍不清楚有那些促發因子會讓病人需要酵素治療，如能找出這些可預防性的惡發因子，也許能減少晚發型病人進到需要酵素治療的階段，亦可達到減少醫療開支的目標。</li> <li>4. 本研究所根據 ARIMA 來預測將來治療費用的走勢，仍會受到當年度新診斷病人數目的影響而有所誤差，這也解釋為何每年每人的 Myozyme 酵素治療費用的預估值會超過總治療費用的預估值，若能藉近期的健保資料庫資料進行校正，應可以改善預估誤差，另外健保署於 2019 年 2 月起調整 myozyme 單價為 27232 元，減為原本單價 33893 元的約 80%，雖然不在本研究的分析年分當中，但由於 2014 年之後年增率預估為 5-7%，所以可預期調降將藥價將會明顯減緩 Myozyme 酵素治療</li> </ol>

	<p>費用的開支，若能利用較近年分釋出的健保資料也許能更進一步證實這樣的預測。</p> <p>5. 本研究所提供數據可以做為將來醫療經濟效益分析的比較參考，例如新的酵素替代療法或者基因治療等，讓健保政策更有永續經營與照顧罕見疾病患者的策略目標。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>本研究乃根據全民健保資料庫所釋出資料所做研究，因此有二手資料分析中仍有些限制與不足之處，資料庫中並無登載病人身高、體重、症狀、檢查報告等細項，僅能以看診醫師登載之診斷編碼與所連帶醫療處置碼，因此診斷的正確性可能受到醫師個人判斷偏誤，尤其是台灣在執行龐貝氏症新生兒篩檢後，有相當比例的病人屬於假性酵素低下的族群 12，他們可能在健保資料庫的仍被編碼入晚發型龐貝氏症，因此影響病人盛行率之估計，而目前研究健保資料庫的編碼以 2014 年為切分點，2014 年以前診斷以 ICD-9 編碼，此編碼系統並相對應龐貝氏症的編碼，因此個案診斷僅能以 ICD-9-CM 271.0 外加 ICD-9-CM 425 (心肌病變)來定義，而在 2015 年之後則有 ICD-10-CM E74.02 作為診斷碼，因此尚須克服系統轉換時定義不一致的限制，另外對於晚發型病人而不需用藥的情況下，估計也是比較容易有誤差，因為健保資料庫只能登載有使用健保醫療資源者，所以一但病人在某年度從未因龐貝氏症就醫，又或不容易與就醫僅是做檢查排除是否有龐貝氏者區分，也就所以無法從資料庫正確辨認龐貝氏症的年度盛行率，這些限制可以解釋為何研究的人數估計值與國民健康署所公告罕見疾病通報年報人數有落差 (<a href="https://www.pharmaceutic.idv.tw/">https://www.pharmaceutic.idv.tw/</a>)，而該通報謹記載肝糖儲積症病人，但有使用 Myozyme 藥物，以 2014 年為例僅通報 65 人，無法細分早發型或者晚發型病人，因此對於已開始用藥的族群估計值應當可以較為準確估計，這也解釋有接受 Myozyme 酵素治療的晚發型病人，其酵素費用的最大值、最小值與中位數均</p>



大於早發型病人，即使早發型病人的平均每年 Myozyme 酵素藥物費用近 3.5 倍，但同樣的健保資料登載可能因為處置與申報時間點跨年度誤差，而與國民健康署所公告罕見疾病通報系統仍有所許誤差，往後如能透過公部門內部串連這些政府主動收集資料，也許經多方面校正後，資料準確性將更可信賴。最後，復健費用與呼吸照顧費用的估計，以及生活品質與健康生活年的指標，並不好直接從資料中擷取，只能間接從總醫療花費扣除藥費估計，以此推算其他醫療費用並未隨 Myozyme 藥物使用而減少，但此間接估計的方式並無法反應呼吸或者其他運動功能是否維持，往後進一步的使用罕病通報登錄研究配合問卷調查，也許更能回答生活品質與健康生存年的藥物經濟效益分析。

計畫名稱：戊二酸尿症第一型病人的聽力及影像表現

機構及主持人：臺北榮民總醫院牛道明醫師

研究成果摘述	<p>戊二酸血症第一型 (GA-1) 是一種罕見的的染色體隱性遺傳代謝疾病，也是一種政府公告之罕見疾病。全球患病率估計約為百萬分之一，此類病人伴有言語延遲和神經功能缺損。如果沒有適當的治療，大約 90% 的病童會在 3 歲之前（即大腦發育的脆弱時期）發展為急性腦性病變危象 (acute encephalopathic crisis)。然而，GA-1 病患的聽覺表現卻尚未被研究。</p> <p>本研究收集 14 位至本院經 <i>GCDH</i> 基因突變確診戊二酸尿症第一型之病人資料，性別分布包括 4 位男性及 10 位女性，年齡從 3 歲至 27 歲（平均 8.9 歲）。其中聽力閾值正常者為 21.4% (3/14)，輕微聽障者為 50% (6/14)，輕度聽障者為 28.5% (4/14)，中度聽障者為 7.7% (1/14)，聽力閾值平均為 23.58 dB HL。所有聽障型態均為感音性聽障。14 位病人有 6 位住進加護病房的紀錄，裡面有 5 位病童至少有 slight hearing loss 的情形，曾經住過加護病房的病童聽力較未住院過的差，並且在統計上有顯著差異。</p> <p>本研究分析 GA-1 病患的腦部核磁共振資料後，並沒有發現任何周邊聽覺或前庭系統影像的異常，也沒有發現任何中樞聽覺系統的異常，包括耳蝸核、上橄欖核、下丘、內側膝狀體或聽覺皮質等聽覺路徑。</p>
研究成果對罕病照護或防治之應用或建議	<p>GA-1 病患聽力異常比例偏高，然因追蹤時間限制，長期對聽覺支影響仍有待研究。因目前研究個案大多為未成年，因此針對輕中度聽障病患應給予適度聽覺輔具，以免影響學習。</p> <p>建議針對 GA-1 病患，尤其是有急性腦性病變危象或加護病房照護史的病患，應予以定期追蹤聽力，對有聽障的病患應早期給予聽覺輔具的照護。</p>
研究之限制或不足處	<p>本院約有 20 位 GA-1 之患者，由於 COVID-19 疫情的緣故，有幾位 GA-1 病患回診接受聽力檢測意願不高，將持續安排病患回診事宜。GA-1 病患聽障比例雖高，仍以輕度較多，未來仍需持續追蹤以了解病程對聽力的影響。</p>

計畫名稱：早發型龐貝氏症患者之口腔動作、吞嚥功能、聲語及聽力之評估與預後分析

機構及主持人：臺北榮民總醫院林為聖醫師

<p><b>研究成果摘述</b></p>	<p>此年度計畫執行期間，共計有十九人接受相關評估。其中約三成患者有輕至中度聽力障礙(多為雙側，感音型、傳導型、和混合型均有)；近八成個案有構音或吞嚥問題；超過半數有通氣功能障礙(多為限制型、少數為阻塞型)，多為輕度至中度；半數病童(其中包括學齡前病童)之睡眠多項生理檢查結果已符合阻塞性睡眠呼吸中止症候群之診斷，亦有患者出現中樞性呼吸中止之情形。</p>
<p><b>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</b></p>	<p>初步成果顯示早發型龐貝氏症患者儘管很早即開始酵素補充治療，許多患者口咽部神經肌肉功能仍有受犯之虞，從而可能影響聲語、聽力、吞嚥與呼吸等功能。部分問題雖可透過復健訓練等方式達到某種程度的改善，相關問題之普遍性仍反映現有治療的不足。鑒於此類問題在幼兒階段即可能發生，又未必合併明顯症狀，因此未來應考慮將相關檢查列入此類病童之常規評估，以利早期偵測及介入。此外，須透過進一步研究釐清是否能藉由提高酵素補充劑量或頻次以減低相關問題發生的機會與嚴重度，以及非侵襲性呼吸輔助裝置介入的適應症、時機與成效。</p>
<p><b>研究之限制或不足處</b></p>	<p>與過去檢查結果比對，可發現部分個案於施測時的表現可能影響結果之準確性，因此單一次檢查結果未必能反映病患之真實功能狀態，仍須透過縱向追蹤以掌握個案狀況與功能演變之軌跡。</p> <p>計畫執行期間受新冠肺炎疫情影響，由於醫療降載導致常規評估與檢查須後延，部分評估(如內視鏡、肺功能、聲語評估等)又因涉及 aerosol generating procedures，基於防疫考量或檢查科部政策而不得不暫停，影響評估之完整性。</p>

計畫名稱：建立動態肌肉定量超音波應用於裘馨氏肌肉失養症患者評估追蹤與跨領域的整合性醫療照護

機構及主持人：臺灣大學醫學院附設醫院翁玟謹醫師

<p>研究成果摘述</p>	<p>本年度的目標及工作項目皆已完成。首先每個月例行一次的神經肌肉疾病整合門診的超音波數據收集，以及DMD病友的基本資料，從一月至十二月共收集66位病患已超出原先的目標人數。</p> <p>另一部分則為超音波影像生物標誌的開發，前者包含積體逆散射參數(Integrated backscatter; 簡稱IB)、熵參數、以HHT為基礎之衰減影像(HHT-based attenuation imaging; 簡稱HAI)，上述三者皆已完成開發。將收集到的DMD病友數據進行分析，除了確實能在數值上對於肌肉組織結構內的脂肪化和纖維化有所反應，進而在行走功能上有著顯著地區分，還能有效將不同嚴重程度分級的顯著性差別表現出來；而動態臨床功能評估上，包含六分鐘行走步行測試(6MWT)、北極星移動評量表(North Star Ambulatory Assessment, NSAA)、計時功能評估(Time functional tests)、上肢功能表現(Performance of Upper Limb, PUL)等結果，與本計畫所開發的超音波影像生物標誌所表現出的趨勢相符合，臨床照護上有相輔相成之效。</p> <p>最後，上半年之醫療照護討論會，於五月十號順利舉行，下半年的醫療照護討論會則於十一月八日舉行，而病友座談會也在十二月十三日順利完成，透過上述的會議的舉辦，亦順利實踐本計畫所希望達到「跨領域整合照護」的精神，透過如此的合作模式，讓不同領域的專家能夠相互地支援，共同為每一位DMD病童打造更優良的醫療環境，有效提升其生活品質。</p>
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>本計畫的主旨在於開發非侵入性超音波影像生物標誌，能有效、個人化的全面性及連續性地追蹤並評估DMD病友的疾病進程，目的是能夠幫助他們建立更為完整的照護與衛教觀念宣導，除了可以延緩病程的進展外，還可以大大地減少病友的併發症，進而明顯改善現有的生活品質。</p>

	<p>質。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本團隊所開發的超音波影像生物標誌(熵參數、IB 參數、HAI 參數)的確具有預測與評估 DMD 病程變化的敏感能力，如此定量且客觀化的測量，透過上述生物標誌來找到變化的基準範圍，再加上其又是非侵入性的長期追蹤，相信將會成為 DMD 病友及其家人更有利的參考選項之一。</li> <li>2. DMD 動態臨床功能評估之結果 (6MWT、NSAA 等) 中，無論是上肢或者是下肢的功能評估，都代表著本計畫的其中一個重點「跨領域整合性照護」的體現，透過超音波影像生物標誌、物理動態功能評估等結果，各科別的醫師及專家於定期的會議中進行討論，如此可制訂最適合每位 DMD 患者於當下與未來的復健和治療方針，包括小兒神經科、骨科、復健科、營養科、心理科等，亦可讓病患之家屬充分體會到用心及關懷。</li> <li>3. 治療的部分大多也是針對疾病早期階段而言，客觀且非侵入性的評估與追蹤，有助於我們了解這些藥物對於 DMD 病友肌肉病生理的影響，進而改進目前的治療方針，藉以提升醫療照護品質，保障病人的福祉。</li> </ol>
<p>研究之限制或不足處</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本計畫因現實的一些因素及考量，只針對病童的三塊肌肉以及他們的慣用手和慣用腳進行資料收集，原因主要有兩點：1. 病童的配合狀況、2. 臨床門診每位病童可分配的時間，如果收集過多部位的肌肉，通常病童會耐心不足，導致資料收集的品質大幅降低，而整合門診目前也僅有一個上午的時間，每位病童能分配到的時間為 20 分鐘左右，綜合上兩個限制，因為本計畫以收集最能體現 DMD 嚴重程度影響的三塊肌肉作為優先，並以他們最常使用的慣用手和慣用腳進行觀察。未來會再思考如何取得其中的平衡點，進行流程修正。</li> <li>2. 於本計畫中研究之不足之處，此次的成果的大方向是將 DMD 病友的不同嚴重程度之階段與超音波各項定量</li> </ol>

	<p>參數作一組合性地比較，從上述的計畫結果及討論來看各定量超音波參數在 DMD 不同階段間分類得還不錯，未來這部分可持續追蹤驗正。</p> <p>3. 本團隊認為計畫中尚不足之處為尚未將完整運動功能評估與各種超音波定量參數進行長時間的追蹤與比較，未來相信可以從長期的追蹤評估中，更了解 DMD 病友在整個疾病病程中的更多樣的判斷依據。</p>
--	--

計畫名稱:建立國內罕見疾病(先天性代謝異常)醫療配方使用標準及指引  
 機構及主持人:臺灣大學醫學院附設醫院翁慧玲營養師

<p>研究成果摘述</p>	<p>研究對象:苯酮尿症(PKU)、戊二酸血症第一型(GAI)、甲基丙二酸血症(MMA)、楓糖尿症(MSUD)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>建立罕見疾病營養照護指引</b>:整理國外對於苯酮尿症、甲基丙二酸血症、戊二酸尿症第一型及楓糖尿症四種疾病的介紹及營養照護,製作營養照護指引,以增強營養師在疾病的照護能力。</li> <li>2. <b>醫療配方的使用標準</b>:整理目前物流中心提供的醫療配方之使用方法及營養成分,希望結合營養照護指引,提供營養師在醫療配方的使用上能獲得完善的資料庫。</li> <li>3. <b>訂定醫療配方的上限量</b>:透過文獻建議,以臨床經驗校正並召開專家會議,訂定醫療配方上限攝取量,提供物流中心核對患者申請量的合理性,避免醫療配方資源的浪費。</li> <li>4. <b>擬定家訪記錄表單</b>:制定家訪記錄表單,實際透過家訪了解患者使用醫療配方的情形及家中剩餘的狀況。使醫療院所更能掌握患者在醫療配方的使用情形。初步詢問罕病照護計畫的醫療院所了解表單的可行性並召開專家會議整合意見。</li> <li>5. <b>舉辦先天性代謝異常疾病照護研討會</b>:為加強營養師及其他醫療人員對於先天性代謝異常疾病的專業能力,舉辦一場以營養照護為主軸的線上課程。</li> </ol>
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 因應先天性代謝異常疾病營養治療的差異,建立符合本土化的醫療配方指引,提升營養師的照護能力,增加患者的照護品質。</li> <li>2. 落實監督醫療配方使用的適當性,建立醫療人員到宅家訪評估的工具。</li> </ol>

<p>研究之限制或不足處</p>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 醫療配方上限量以年齡的 50 百分位體重作為訂定原則，體位偏輕的患者則會低估需求量，如甲基丙二酸血症患者常有生長遲緩的問題。</li><li>2. 因文獻中無提及 GA1 L-Arginine 及 MSUD L-Leucine 的建議量，故無法配合實際使用訂定出上限攝取量。</li><li>3. 非所有醫療院所皆能派營養師前往家訪，而照護計畫的個管師對於醫療配方使用狀況了解有限，故填寫家訪記錄表單可能較為吃力。</li></ol>
------------------	--



計畫名稱：針對無症狀黏多醣症新生兒篩檢確診以及高危險疑似個案之長期病況發展追蹤並探討黏多醣症表現型和基因型一致性的關係

機構及主持人：馬偕紀念醫院莊志光研究員

研究成果摘述

1. 無症狀陽性或疑陽性黏多醣症新生兒個案之病況發展追蹤結果：轉介收案數總共 309 位(第一型 13 位、第二型 207 位、第四 A 型 72 位、第六型 17 位)，其中 103 位陽性確診和疑陽性高懷疑危險個案符合收案條件，包括第一型 8 位(4 位確診)、第二型 59 位(10 位確診)、第四 A 型 32 位(5 位確診)、第六型 4 位(無確診個案)、第七型確診 1 位。每六個月回診追蹤，初步結果 2 位黏多醣症第一型(雙胞胎姊妹)以及 1 位黏多醣症第四 A 型新生兒個案，分別出現爪狀手、腰椎前部斷裂、雙手掌骨結構異常等，其他個案並無異常結果。
2. 黏多醣症新“黃金診斷標準”的條件要求和結果驗證：黏多醣症的確定診斷需要整合性判讀相關檢測數據，尤其是最具診斷價值之生物標幟，也就是尿液氨基多醣衍生之雙醣單位的定量檢測結果出現異常增加，具備有高的檢測特異性和敏感度(~100%)，是黏多醣症確定診斷的重要參考憑據與基礎。
3. 台灣國人發現帶有之特殊黏多醣症突變基因熱點：根據本研究分子生物學基因檢測的結果顯示，第二型和第四 A 型疑陽性新生兒個案帶有台灣國人特殊黏多醣症突變基因熱點，如帶有 IDS 基因四個變異基因位點組合 (包括 c.103+34\_56dup、c.851C>T、c.1180+184T>C、c.684A>G、c.1499C>T、c.1478G>A、和 c.301C>T 之變異基因位點的比率約為 69.2%、11.9%、4.32%、以及 3.24%。實驗結果判斷應該不會有致病性而引發任何黏多醣症第二型的病徵或臨床表現。本研究同時發現黏多醣症第四 A 型新生兒轉介個案中發現有兩個 GALNS 基因突變熱點，如 c.953T>G 和 c.857C>T，轉介新生兒帶有的比率分別為 23.8%和 28.6%。根據文獻的報告和本研究的結果顯示，以上兩個 GALNS 基因突變熱點(ACMG: likely pathogenic)都會造成 GALNS 酵素活性的降低，然 c.953T>G 和 c.857C>T 分別是致病基因及非致病性基因，因此都需要長期進行例行性觀察與病況的追蹤。
4. 黏多醣症第一型和第二型新穎基因(novel gene)突變位點之細胞轉染實驗與基因表現：本計畫利用 COS-7 細胞轉染實驗進行基因表現，選擇的新穎突變基因位點包括第一型 IDUA 基因 6 個突變位點(c.2T>C、c.343G>A、c.355G>T、c.1081G>A、c.1816G>T、以及 c.1874A>C)；第二型 IDS 基因 4 個突變位點(c.659T>C、c.684A>G、c.805G>A、c.1513T>C)；

	<p>第四 A 型 GALNS 基因 12 個突變位點(p. A64I、p. G89Ter、p. R94H、p. H337TfsTer19、p. M318R、p. T286M、p. A296V、p. A213V、p. A324E、p. G500C、p. P499L、p. P125L)。細胞轉染與基因表現實驗的結果，除了第四 A 型之外，其他如第一型和第二型的突變基因位點酵素表現的檢測結果都成功取得，可以做為基因型與表現型一致性關係的評估用途。然而黏多醣第四 A 型 GALNS 基因 12 個突變位點的酵素活性表現無法偵測，需要再研發新的方法如 iPSC 技術，取得細胞予以證實。</p> <p>5. 微滴式數位核酸偵測技術應用在移植後周邊血幹細胞核酸的絕對定量：微滴式數位核酸偵測的技術和方法應用在移植後周邊血幹細胞核酸之絕對定量，成功完成 1 例 (c.1007-1666_c.1180+2113delinsTT3953bp/Hemizygote)。利用微滴式數位核酸偵測技術檢測治療前後核酸突變情況，結果顯示此案例接受 HSCT 治療效果十分顯著。如變異核酸偵測不到，正常核酸偵測值增加，白血球、IDS 酵素活性則由缺乏逐漸增加至正常範圍值，尿液 DS/HS 的定量值也降至正常臨界值以下。</p> <p>6. 利用斑馬魚實驗動物模式探討基因型與表現型一致性的關係：馬偕研究團隊與馬偕醫學院蔡懷禎教授的斑馬魚實驗室合作建立黏多醣第二型各種 IDS 基因突變斑馬魚品系，未來可以探討各種人類 IDS 突變蛋白，對胚胎發育的影響，藉以了解其突變位點造成疾病表現型嚴重程度的重要指標。本研究在注射六種突變 z-ids mRNA(如 D98V、R267W、P278L、H336R、R291H、T486I)的胚胎中觀察到三種主要缺陷表型：(1) 頭部缺失，如較小的尺寸和畸形顱面和咽弓(2) 眼部缺失，如較小的眼睛和大腦(3) 體軸缺失，如縮短的體節和彎曲的身體。結果發現帶有 D98V、R267W、P278L、H336R 的缺失比例出現顯著的增加，而帶有 R291H 與 T486I 的缺失比例沒有顯著差異。本研究團隊將持續與馬偕醫學院合作，透過 gain-of-function、loss-of-function、與 rescue 實驗，當改變人類 IDS 基因不同突變位點，結合黏多醣患者的疾病型別，去建立斑馬魚的各種品系並且探討各種人類 IDS 突變蛋白，對胚胎發育的影響，藉以了解其突變位點的致病重要性。</p>
<p><b>研究成果對罕病 照護或防治之應 用或建議</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 黏多醣症疾病的精準確定診斷符合早期診斷、早期治療的終極目標。</li> <li>2. 掌握高懷疑黏多醣症病例之病況發展，減少不可逆病徵的臨床表現。</li> <li>3. 細胞實驗基因表現結果可以預測疾病的嚴重程度與影響。</li> <li>4. 驗證黏多醣雙醣單位的定量檢測是黏多醣症確定診斷的黃金指標。</li> <li>5. 本計畫衍生的研究內容或技術開發強化罕病照護的品質。</li> </ol>

<p>研究之限制或不足處</p>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 遺傳諮詢的模式、思維、和技巧就需要調整，以因應家屬的心理障礙。</li><li>2. 需研發、引進新穎實驗技術，藉以提供基因型與表現型一致性關係。</li><li>3. 需精緻化建立血液及乾濾紙血片中的黏多醣雙醣單位的定量檢測分析平台。</li></ol>
------------------	---

計畫名稱：罕見疾病小腦萎縮症-最後一哩路的祝福與期盼宣導影片發行  
補助計畫

機構及主持人：小腦萎縮協會涂衛成秘書長

<p>研究成果摘述</p>	<p>透過執行「罕見疾病小腦萎縮症-最後一哩路的祝福與期盼宣導影片發行補助計畫」，拍攝「飛吧企鵝！生命的意義」系列三部影片，分別錄製成紀錄片(片名：最後一哩路的期盼-腦庫篇；5分鐘)、偽紀錄片(片名：最後一哩路的祝福-病人自主權利法篇；11分鐘)及微電影(片名：最後一哩路的祝福；7分鐘)。影片內容訪談已簽署預立醫療及捐腦同意書之病友及家屬，並改編病友真實故事，再搭配專家學者的說法，描述「病人自主權利法」與「捐贈腦組織」對罕病病友與腦部神經相關病變患者的重要性。</p> <p>10月25日發送公文及同意回函表至71家醫療院所，詢問協助播放影片的意願，可於醫院電視牆或網站上播放，截至目前(12月22日)已收到27家醫院回覆，其中21家醫院表示願意協助，預計12月30日以前以電子郵件方式提供雲端連結給院方。</p> <p>影片將以雲端連結方式免費提供給醫療院所、社會大眾及小腦萎縮症病友家庭，結合協會發行之刊物(8,000份)，並上傳至協會 Youtube 頻道及本會臉書粉絲團(7,869人)。</p>
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>紀錄片與偽紀錄片主要講述病友在面對疾病的態度與心情，進而說明對於預立醫療及捐腦組織的看法，並輔以專家學者對「病人自主權利法」及「腦庫」之重要性的專業說明；微電影則改編病友真實故事，描繪病友發病後的困境與抉擇，並將簽署預立醫療及捐腦組織同意書的過程加以還原呈現。藉由拍攝系列影片，期待社會大眾能了解「病人自主權利法」，進而提前讓家庭全員討論與凝聚共識，秉持著尊重病人的意願而簽訂預立醫療，讓病友對於自己的醫</p>

	<p>療模式能有完全的自主權並得到真正的善終，而家屬不再需要背負決策壓力，一起平和地陪同病友走過最後一哩路。對於社會來說能減少一些無效的醫療資源，並減輕社會的成本；另也讓社會大眾知道，捐贈腦組織對於腦部神經相關病變的疾病與神經罕見疾病研究的重要，台灣因環境、生活飲食及基因的不同，確實需要擁有一個腦組織庫，可提供台灣醫學會科研人員研究，進而發現其致病機制，更積極地說，可以早日研究其疾病的解決方式，但除患者的腦之外也需要「健康的腦」作為對照組。「器官捐贈」是走了一段很長的路，而逐漸為人所熟識並簽署捐贈，「捐贈腦組織」則是一個很新的觀念，期待透過逐步地宣傳，相信也是會有其成果。最後希望患者及有意願之社會大眾能認同其理念並發揮無私的大愛。</p>
<p><b>研究之限制或不足處</b></p>	<p>考量影片過長會影響觀看意願，因此受限於影片的長度，僅能講述「病人自主權利法」與「捐贈腦組織」對於罕病病友的意義，概略描述其執行流程與細節，故較難有完整的陳述或說明。另本會未來將會利用該影片與講座合併舉辦，亦可於網路文章多些補充說明及資料，以補其之不足。</p>

計畫名稱：輔導海貧病友朝正向自我認同活動計畫

機構及主持人：社團法人台灣海洋性貧血協會盧孟佑理事長

<p>研究成果摘述</p>	<p>本案本年度實施海貧病友、家屬照護方案主要成果為：(1)健康照護講座共完成5場次、203人參與。透過講座的辦理，使病友及家屬們獲得照護知識、技能的更新。(2)21位健康及社會心理高風險之個案介入個別身心輔導177人次、175篇輔導過程紀錄及2篇結案紀錄；南、北區完成8次團體督導會議，共81人次參加。(3)同儕支持團體完成6次、18小時，共44人次參加。辦理方式因疫情有調動原訂日期，且有1/2(3場次)團體改採視訊進行，而影響到參與人數、出席率(原預計48-60人次)，雖僅接近低標，但對參與人員整體成效來看有不錯的實質效果，尤其是自我揭露面。(4)自我健康監測管理競賽活動，協會病友使用線上Web系統服藥打卡、輸血治療及各項檢驗值記錄者有100位，而參與自我健康監測競賽報名者至110年11月底，共34位病友申請(其中有32位提供完整資料)，有90%(29位)病友血液鐵質控制在理想值內，血色素維持在9.0-10.0gm/%以上者佔84.3%(27位)，其中37%(10位)維持在10 gm/%以上，醣化血色素16.6%(1/6)維持在7.5%以下。</p>
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 「自我健康監測管理」活動，使病友了解自己健康狀況，感受身體狀況的進步與改變，提升執行此行為之自我效能，定期輸血、血色素穩定維持大於10gm/%，並養成每日排鐵之習慣，促使病友「血鐵蛋白」下降，疾病能有效的控制。</li><li>2. 透過健康照護講座讓病友、家屬除了可以了解日常保健及健康飲食外，因期間新冠肺炎病毒肆虐，多數病友於等待疫苗及與病毒共生中有許多擔憂與不解，透過講座讓病友較有概念、知識也提升，因而不曾過分擔憂與不安。</li><li>3. 本年度輔導個案及支持團體個案中雖在自立方面無明顯提升，恐與6-8月缺血導致成員身體不適及</li></ol>

	<p>新冠肺炎-三級警戒等影響有關聯性，故明年除了協助個案自立外，強化自我接納與心理健康會是主要的目標。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>需輔導之個案分佈各年齡層、不同階段，且各有不同層面的問題，且又遇上新冠肺炎疫情影響，除了深入關懷個案外，一般服務個案亦因疫情而增加了不同的問題與需求，如提供防疫相關資訊，故仍需持續充實自我專業知能，才能持續輔導更多需要關懷與協助的病友與家庭，以舒緩或解決個案面對的困難與挫折。</p>

計畫名稱：三甲基胺尿症之生化與分子診斷

機構及主持人：中國醫藥大學林瑋德副教授

<p>研究成果摘述</p>	<p>1.建立以液相層析串聯式質譜儀(HPLC-MS/MS)定量尿液樣品中 TMA 及 TMAO 之含量，檢測範圍在 1-100 <math>\mu</math> M (TMA)，6.24-1000 <math>\mu</math> M (TMAO)間具有良好的線性關係。尿液中 TMA/creatinine (mmol/mol)、TMAO/Creatinine (mmol/mol)、TMA/TMAO 及 TMAO/(TMA+TMAO) (%)在各組的平均分別是：0.76，200.4，0.0101，99.0% (基因型正常含帶因型組)；9.70，183.9，0.0803，93.1% (基因型具有不確定多型性組)；132.4，496.3，0.3034，78.2% (基因變異型組)。</p> <p>2.參考文獻報告，對於三甲基胺尿症的建議診斷標準：TMA/creatinine (mmol/mol) &gt;10，TMA/TMAO &gt;0.1，TMAO/(TMA+TMAO) &lt;80%，依此判斷僅有基因變異型組 3 例完全符合。</p> <p>3.符合三甲基胺尿症的建議診斷的 3 例其基因突變包括：c.del591-594TGATins591AA (p.C197fsX)、c.698T&gt;C (p.M233T)及 c.1406A&gt;G(p.Y469C)。在基因型具有不確定多型性組中主要是 c.472G&gt;A (p.E158K)及 c.923A&gt;G (p.E308G)，這兩種基因型在台灣人群中，其 minor allele frequency 分別是 20 及 18%，因此縱使其對酵素活性可能有影響，其症狀應屬輕微，不需要列入確診範圍。</p> <p>4.經由本研究建立 HPLC-MS/MS 偵測 TMAO 及 TMA 之方法，並對 FMO3 基因型進行檢測，將兩項結果結合可以應用於三甲基胺尿症的鑑別診斷。</p>
---------------	--



<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>1.三甲基胺尿症為國內法定之罕見疾病，過去無確且的診斷方式。本研究結果確定了 HPLC-MS/MS 可以協助尿液 TMA 及 TMAO 定量分析，參照文獻 TMA/Creatinine (mmol/mol) &gt;10、TMA/TMAO &gt;0.1、TMAO/(TMA+TMAO) &lt;80%的建議，加上基因型鑑定，排除國人常見的多型性位點，可以協助三甲基胺尿症的確診。</p> <p>2.國內多家醫學中心級的醫院以有多年使用 HPLC-MS/MS 經驗，並且基因定序分析也可在許多單位進行。建議未來可以選擇一兩所單位補助協助生化分生診斷。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>1.本次研究使用之 HPLC-MS/MS 在 TMA 的偵測濃度極限為 <math>1\mu\text{M}</math>，TMAO 為 <math>6.24\mu\text{M}</math>，因此部分樣品無法檢出。未來宜使用較高階儀器設備來降低偵測極限。</p> <p>2.TMA 及 TMAO 標準品(含非放射線同位素標準品)溶解後不是宜久放，因此個案少時，每次皆需要重新配置，以確保定量準確；另外使用之層析管柱其耐用性較差，以上皆會增加檢測成本。未來可以再尋求其他替代品。</p> <p>3.以 PCR 結合 Sanger 法進行基因轉譯區域定序分析，對於大片段的插入、刪除、啟動/調控區域及內插子(intron)深部的突變無法偵測到，因此若個案未發現突變，特別是生化值異常，仍無法完全排除該基因變異及罹患三甲基胺尿症的可能。</p>