

111 年罕見疾病防治工作補助計畫成果

補助臺北榮民總醫院等 8 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）。

總經費新臺幣 653 萬

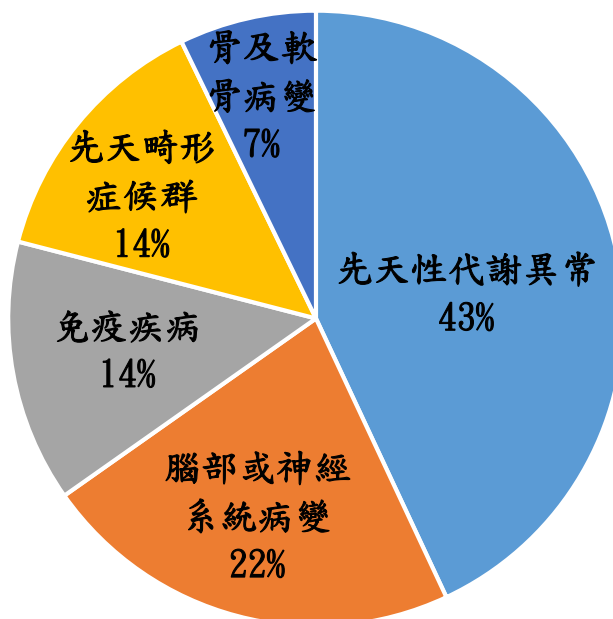


圖 1 各補助計畫依罕見疾病別所占經費比例

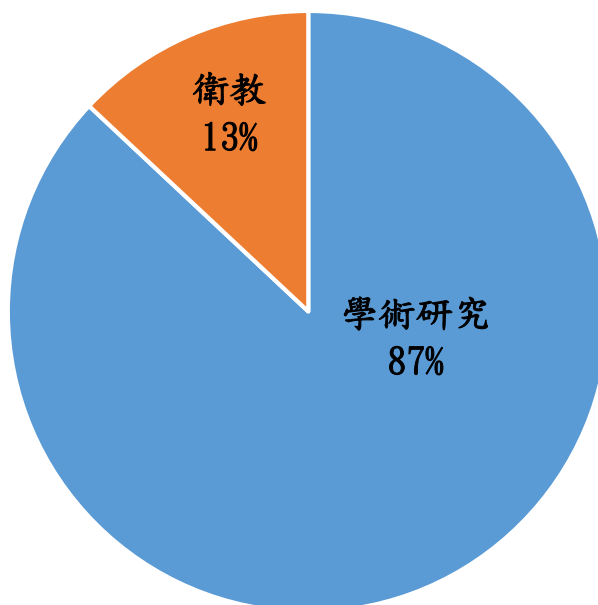


圖 2 各研究領域所投入之經費比例

表 1、111 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	馬偕紀念醫院	李忠霖	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-第 2 年
2	高雄醫學大學	曾于娟	成骨不全症患者之口腔狀況調查與保健計畫
3	運動神經元疾病病友協會	李宜中	台灣肌萎縮性側索硬化症病友之致病突變篩檢服務(三年期計畫第一年)
4	林口長庚紀念醫院	李文益	接受免疫球蛋白輸注的「先天免疫缺損」病患，其「支氣管擴張」與「結節性再生」的現況
5	中國醫藥大學附設醫院	蔡輔仁	利用藥學人工智能平台開發新穎治療高雪氏症之藥理伴隨小分子療法準新藥
6	小腦萎縮症病友協會	涂衛成	罕見疾病小腦萎縮症-疾病與愛的渴望宣導動畫發行補助計畫
7	臺北榮民總醫院	黃啟原	法布瑞氏症病人的聽力及平衡功能分析
8	臺灣大學醫學院附設醫院	陳沛隆	瓦登伯格症候群病患之基因體變異研究

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
-第 2 年

機構及主持人：馬偕紀念醫院小兒遺傳科暨罕見疾病中心 李忠霖醫師

<p>研究成果摘述</p>	<p>本計畫第二年(111 年度)的執行成果極為豐碩，已完成本研究主旨所要達成之目標以及所要完成之工作項目。</p> <p>一、黏多醣的檢測分析與黏多醣症的確定診斷條件“新診斷黃金標準”。黏多醣症的診斷，根據三個指標，即串聯式質譜氨基多醣雙醣單位定量檢測、特定白血球酵素活性、和分子生物學基因檢測分析的結果，做出疾病診斷的分類考量，如確診、高懷疑病例、帶因者、以及非黏多醣症。</p> <p>二、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。本計畫符合收案條件之選擇對象 156 位，約佔轉介數比值約 48.1% (156/324)(已簽署 IRB 同意書)，由遺傳諮詢師安排以每六個月一次回診馬偕紀念醫院，除了尿液 GAG 的檢測之外，臨床理學檢查以及安排相關科別的會診是本研究計畫規劃的施行重點。</p> <p>三、黏多醣症基因型 ACMG 的分類有助於疾病嚴重程度的判定。根據 ACMG 的資料庫分類，將黏多醣症新生兒篩檢所判定的 113 個變異基因進行分類，包括 40 個變異基因被認定為 pathogenic variants、40 個變異基因被認定為 likely pathogenic variants、23 個變異基因被認定為 uncertain significance、以及 10 個變異基因認定 benign (Likely benign)。</p> <p>四、各型黏多醣症基因位點之檢出率與確診的關鍵。這個單元的重要關鍵在於黏多醣症的確定診斷必須將尿液氨基多醣之雙醣單位的數值考慮其中，i.e. DS、HS、和 KS，可作為確定診</p>
---------------	--

	<p>斷之最關鍵的「黃金標準」。</p> <p>五、細胞轉染實驗與細胞特定酵素活性的表現。已完成黏多醣症第一、二型細胞轉染基因表現實驗，第四 A 行尚在積極運作中。</p> <p>六、驗證黏多醣症第二型 ERT 搭配 HSCT 的治療成效。黏多醣症第二型 ERT 搭配 HSCT 治療，具備高成效黏多醣堆積的清除率，符合早期診斷、早期治療之優勢。</p>
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>本研究計畫成果對罕病照護或防治應用具備有高的參考價值與用途，包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 縮短黏多醣症之診斷年齡和提供介入治療之最佳時機。 2. 確認各型黏多醣症變異基因的致病性和其預期之疾病嚴重程度，結論黏多醣症基因型與表現型一致性的關係。 3. 黏多醣症新生兒篩檢的成效與遺傳諮詢的新思維。 4. 給予治療成效評估之生化指標做為治療政策審查的標準。 5. 黏多醣症的研究由臨床深化到基礎實驗動物模式探討基因型與表現型的一致性關係，並且尋找 ERT 治療瓶頸的解決方式。 <p>馬偕團隊秉持創新研發的理念，將研究的觸角由臨床研究深化到基礎實驗動物模式，探討基因型與表現型的一致性關係並且尋找 ERT 治療瓶頸的解決方式，已有初步的成果展現。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>研究實驗工作的進行是一冗長過程，若實驗結果不如預期則會更加延緩研究的進度與成果的展現，本研究之限制或不足處大概可以歸納為以下四點，包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 確診個案目前均屬無症狀狀態，生長和發育曲線都落在正常範圍，家屬很難接受新生兒篩檢、確診的結果，因此遺傳諮詢的模式、思維、和技巧就需要調整，希望家屬能從否定的心態到憂慮，到慢慢接受事實，這一連串的過程要充分藉由遺

傳諮詢專業的協助繼而建設家屬的負面情緒與提高心理素質。

2. 實驗主題的設計與實驗方法的建立有時會因為無法預期的原因或潛在性的實驗障礙，產生截然不同的實驗結果，亟需有不同的實驗策略或技術方法，才能順利突破並且導向符合本研究計畫執行的宗旨。
3. 由於 Covid-19 疫情的影響，許多預計回診之受試新生兒個案無法或不願意到院完成應有的定期臨床檢查排程，恐怕延遲本研究進度之推展，本團隊已積極強化對家屬的協調與溝通的技巧，提升家屬的配合度。
4. 血液的雙醣單位檢測結果是否可以驗證尿液檢測的結果，同時可以反映出特定組織、器官中黏多醣的堆積狀況。這些資訊可以做為黏多醣症的診斷和判定上的參考。根據本團隊小鼠動物實驗的初步檢測結果發現，帶有 IDS 基因缺陷之第二型小鼠其血液胺基多醣雙醣單位的檢測值並沒有想像中那麼高，僅略高於正常對照組，然而尿液胺基多醣雙醣單位的檢測值則出現巨幅的增加趨勢。因此，尿液胺基多醣雙醣單位的檢測值確實可以做為黏多醣症確定診斷的唯一強而有力的診斷指標；然本議題需要更多的檢測數據來進行合理的比較與驗證工作。

本團隊將竭盡所能，兢兢業業執行且完成本研究計畫所欲完成的任務，協助提升台灣罕病照護的量能與成效。

計畫名稱:成骨不全症患者之口腔狀況調查與保健計畫

機構及主持人:高雄醫學大學口腔醫學院 曾于娟副教授

研究成果摘述

經口腔檢查及問卷調查，就性別而言男性有 21 位，女性有 27 位。男性占 43.7%，女性占 56.3%，在年齡分布的部分，1 到 6 歲有 3 位(6.2%)，6 到 12 歲有 7 位(17.6%)，12 到 20 歲有 6 位(12.5%)，21 到 40 歲有 17 位(35.4%)，40 歲以上有 15 位占受檢者比例為 31.3%。在自覺身體健康狀況的部分:很好或好的有 25 位，占受檢者比例 52.1%，自覺身體狀況普通或不好的有 23 位占受檢者比例為 47.9%。在自覺口腔健康狀況的部分:覺得很好或好的有 11 位占受檢者比例為 22.9%，自覺口腔健康狀況普通或不好的有 37 位占受檢者比例為 77.1%。對於自覺口腔健康狀況的評估，有 25 人(52.1%)自覺自己的身體健康狀況到達普通與好的程度，有 11 人(22.9%)自覺口腔健康很好或好的。所以，自覺口腔衛生狀況是比身體健康狀況，是相差到 30%，值得注意。此外，自覺健康狀況好的病友，口腔健康生活品質愈好。自覺口腔狀況好的病友，其咀嚼力指數愈高表示自覺口腔狀況好，咀嚼力愈好。因此，身體健康與口腔健康與受檢者的咀嚼能力與生活品質有重要的關係。

在存留齒方面，存留自然齒數平均值為 25.18 顆，功能性自然齒數為 20 顆，功能齒數平均為 24.71 顆，後牙對咬功能齒單位數為 6.53 顆，對咬功能齒單位數為 10.79 顆，均遠少於一般健康齒列。存留齒牙周狀況中三項牙周指數數值均小於 3，顯示牙周狀況佳。

由以上的資料成果可知:

1. 年齡愈大，其咀嚼力指數愈低
→ 年齡愈大，咀嚼力愈差
2. 自覺口腔狀況好的病友，其咀嚼力指數愈高
→ 自覺口腔狀況好，咀嚼力愈好
3. 自覺健康狀況好的病友，其口腔健康生活品質

	<p>量表總分愈低</p> <p>→ 自覺健康狀況好，口腔健康生活品質愈好</p> <p>4. 自覺口腔狀況好的病友，其口腔健康生活品質量表總分愈低</p> <p>→ 自覺口腔狀況好，口腔健康生活品質愈好</p> <p>5. 咀嚼力指數和口腔健康生活品質量表總分:負相關</p> <p>→ 咀嚼力愈好，口腔健康生活品質量表愈好</p> <p>6. 存留自然齒數和咀嚼力指數: 正相關</p> <p>→ 存留自然齒數愈多，咀嚼力愈好</p> <p>7. 年齡和存留自然齒數:負相關</p> <p>→ 年齡愈大，存留自然齒數愈少</p> <p>影響咀嚼力的正相關因子包括；年齡愈小、自覺口腔狀況好、存留自然齒數愈多；影響口腔健康生活品質的正相關因子包括；自覺健康狀況好、自覺口腔狀況好、咀嚼力愈好。</p>
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>一、增加居家護理的服務及口腔保健的推廣、口腔衛教的加強。</p> <p>二、增加補助病友們製作假牙以增加平均對咬功能齒數。</p> <p>三、參考高雄市政府補助 12 歲以下特殊需求者兒童製作乳牙不銹鋼牙冠(SSC)。</p> <p>四、在口腔健康相關生活品質方面，收案的病友們與他人的相處是較沒問題的，推測可能的原因為願意出來參加活動者，只有少數自覺身體健康狀況不好。因此建議政府應多補助先天性成骨不全症關懷協會，以鼓勵病友們多參加團體活動。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>一、研究設計若能有同年齡對照組做比較可能會有更多的發現，這一點在之後新年度的研究設計中會加入對照組的收案。</p> <p>二、因為疫情的關係，下半年協會才開始舉辦活動，每一次的活動我們都有積極配合參與收案。有些病友因為地域的限制、交通安全的顧慮或時間上無法配合，導致參加的意願不高。</p>

	<p>有少數病友肢體活動不便，需要有照護者協助才能行動，若照護者時間無法配合協會的活動，就無法收到此案例。極少部分的病友較不喜歡與人互動。</p>
--	---

計畫名稱:台灣肌萎縮性側索硬化症病友之致病突變篩檢服務

(三年期計畫第一年)

機構及主持人:中華民國運動神經元疾病病友協會 李宜中醫師

<p>研究成果摘述</p>	<p>本計畫本年度接受了來自全國各地 103 位肌萎縮性側索硬化症(ALS)病友的血液樣本並完成基因檢測，其中 67 位為男性 36 位為女性，73 位(70.1%)的樣本是台北榮總以外的神經科醫師轉送或轉介的病人樣本，平均送檢時的年齡為 58.8 ± 11.6 歲 (32-84)。我們發現共有 10 位病友攜帶致病基因變異，包括五例帶有 <i>SOD1</i> 基因變異 (p.Glu78Lys、p.Val81Phe、p.Asp83Asn、p.Gly93Ala、p.Thr137Arg)，三例帶有 <i>C9ORF72</i> GGGGCC 六核苷酸序列重複擴增突變，一例帶有 <i>TARDBP</i> 基因變異(p.Met337Val)，與一例帶有 <i>FUS</i> 基因變異(p.His517Asp)。</p>
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>臺灣每年至少新增 10 位具有致病基因變異的 ALS 病友，迅捷便利的 ALS 致病基因篩檢服務有助於遺傳性 ALS 的遺傳諮詢、優生保健、以及針對特定基因的治療。目前，針對帶有 <i>SOD1</i> 致病基因突變的反義核苷酸 (antisense oligonucleotide; ASO) 藥物，Tofersen，已有相當程度的良好發展。我們正為一位帶有 <i>SOD1</i> 突變的病友申請 Biogen 公司所提供的 Tofersen 恩慈治療。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>檢視所接收 ALS 病友檢體來源的地緣性，北中南區都有相當數量的送檢樣本，但是包括宜蘭、花蓮、與台東等東部地區，都沒有任何的送檢樣本。我們將加強對這些地區神經科醫師的宣傳，而希望能為更多 ALS 病友服務。</p>

計畫名稱:接受免疫球蛋白輸注的「先天免疫缺損」病患，其「支氣管擴張」與「結節性再生」的現況

機構及主持人:長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院 李文益醫師

<p>研究成果摘述</p>	<p>先天性免疫缺損 (Primary Immunodeficiency, PID) 尤其是抗體缺損 (Predominately antibody deficiency, PAD) 的病童，常會呼吸道感染導致支氣管擴張 (bronchiectasis) 與肺功能受損，即使有規則免疫球蛋白治療，也會出現不明原因的肝硬化病變。為了探討台灣的 PID 病人群中，呼吸衰竭與肝硬化病變的現況，評估肺功能嚴重度 (或嚴重時需胸腔斷層掃描)、以及肝功能指數 (AST、ALT、ALKP)：在 21 個病人中，有 14 個已發展成支氣管擴張 (bronchiectasis)，其一秒內強制呼吸量 (Forced expiratory volume capability in one second, FEV1) 與胸腔嚴重度 (Modified Reiff scores；斷層掃描評估)，生活日常活動滿意度 (modified Medical Research Council) 皆成反相關。而追蹤時間的長短與 FVC (Forced expiratory volume, 強制呼吸量) 的高低成反相關。截至目前，已有位成人發展成「結節性再生 (nodular regenerative hyperplasia, NRH)」。因此，(至今有 14 位發展成支氣管擴張，1 位為結節性再生) 需規則評估肺、肝功能，了解受損程度，緩解氣管阻塞並減少氣陷，以增加生活滿意度。</p>
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>在 21 個「先天性免疫缺損病人」中，至今有 14 位發展成支氣管擴張，1 位為結節性再生。在規則接受免疫球蛋白輸注，預防抗生素的給予，更需規則評估肺、肝功能。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>一、至於因同時合併 T 細胞缺損而成功接受造血幹細胞移植的病患，其「支氣管擴張」「結節性再生」是否還會發生？需要更長期追蹤。 二、皮下型每週或每兩週免疫球蛋白輸注，較可能穩定血液 IgG 濃度，理論上「支氣管擴張」發生時間會延後否？「結節性再生」是否會發生？都是臨床照護的重要課題。</p>

計畫名稱:利用藥學人工智能平台開發新穎治療高雪氏症之藥理伴隨小分子療法準新藥

機構及主持人:中國醫藥大學附設醫院 蔡輔仁醫師

<p>研究成果摘述</p>	<p>計畫結果證實點突變 L444P 會造成 Glucocerebrosidase 結構穩定性喪失，導致酵素活性改變。電腦模擬對接預測模型證實，NPRL3602 具有選擇性結合 L444P 點突變的 Glucocerebrosidase 蛋白質，推論 NPRL3602 為開發新穎治療高雪氏症之藥理伴隨小分子療法之準新藥。離體細胞實驗結果證實：</p> <ol style="list-style-type: none">1. NPRL3602 對正常腦細胞、肝臟細胞與肺臟細胞不具有細胞毒殺作用。2. NPRL3602 在轉殖 L444P 表現載體的正常腦細胞、肝臟細胞中，能增加 Glucocerebrosidase 酵素活性。3. NPRL3602 對 L444P 高雪氏症病人分離的周邊血單核球細胞，能增加 Glucocerebrosidase 酵素活性。4. 血腦屏障 (Blood-Brain Barrier, BBB) 穿透試驗，證實 NPRL3602 (50 μM) 具有破壞緊密連接蛋白 (ZO-1)，穿透血腦屏障的能力。 <p>綜合以上結果，我們推論 NPRL3602 可以成為新穎藥理伴隨小分子療法之新穎準新藥 (New drug candidate)。</p>
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>Ambroxol 是 FDA approved pharmacological chaperone 的高雪氏症治療藥物。然而當病人長期服用，產生藥物抗藥性，或是有不良反應 (疲勞、腸胃不適及過敏反應)，開發具有相同機制卻不同結構的小分子藥物，便十分地重要。本計畫主要針對台灣 Glucocerebrosidase 的 L444P 突變點機率較高的高雪氏症，進行 pharmacological chaperone therapy (PCT) agents 的新藥研發。經由我們 <i>in silico</i> 與 <i>in vitro</i> 實驗結果證實，NPRL3602 能增加 Glucocerebrosidase (L444P) 酵素活性，並通過</p>

	<p>血腦屏障 (Blood-Brain Barrier, BBB)，因此可以成為新穎藥理伴隨小分子療法之新穎準新藥 (New drug candidate)。若將來再經由 <i>In vivo</i> 等相關數據證實其活性，檢測是否同時也具有腦神經保護之藥理活性，再經由藥效與毒理的臨床前試驗，將來便可應用在第一型高雪氏症與第三型高雪氏症之治療，使高雪氏症病人能提供更有效與精準的藥物選擇與治療，以增進病人的治療與生活品質。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>一、Ambroxol 是 FDA approved pharmacological chaperone 的高雪氏症治療藥物，然而在2021年計畫提出為止，<i>In silico</i> 的研究中，並無適當的蛋白質構型能進行電腦深度學習與對接位點分析，同時也無相關的研究報告。所以我們選擇以 NN-DNJ 為模組進行研究與開發 (參考文獻: Adv Protein Chem Struct Biol . 2019;114:315-339.; J Biol Chem . 2007 Sep 28;282(39):29052-29058)。最近 2022年9月 Pratigya Tripathi 等團隊發表關於 Ambroxol 與 GC 的 <i>In silico</i> 的研究 (參考文獻: Bioorg Chem . 2022 Sep;126:105871.)。未來我們會進一步以 Ambroxol 為母結構，進行相關新穎 Ambroxol 結構系列化合物的開發與實驗設計。</p> <p>二、Glucosylsphingosine (lyso-Gb1) 是高雪氏症的生物標記，目前以抽取血液中的血漿為模式進行(參考文獻: Mov Disord. 2022 Feb;37(2):416-421.; Am J Hematol. 2018 Jun;93(6):E140-E142.)。預計完成本計畫後，進一步規劃進行 <i>in vivo</i> 的動物實驗，完成 Glucocerebrosidase 與 Glucosylsphingosine (lyso-Gb1) 之分析。</p>

計畫名稱:罕見疾病小腦萎縮症-疾病與愛的渴望宣導動畫發行補助計畫

機構及主持人:社團法人中華小腦萎縮症病友協會 涂衛成秘書長

研究成果摘述

透過執行「罕見疾病小腦萎縮症-疾病與愛的渴望宣導動畫發行補助計畫」製作「勇敢愛吧！企鵝」動畫影片，總片長約 8 分鐘。根據事前問卷調查，了解小腦萎縮症病友及家屬對於婚姻與生育的看法，調查結果顯示仍有部分病友未曾了解過或從未聽過優生保健檢查(或稱孕/產前檢查)，然而，就遺傳疾病的角度而言，孕/產前檢查能夠有效降低疾病的發生率，確實有宣導之必要。

影片描述小腦萎縮症病友從發病到接受的過程中，涉及包含個人、家庭與社會等面向，其中協會同時扮演著提供服務與協調的角色，協助連結與整合社會福利與政府資源，並協助病友申請適合的服務。另宣導「遺傳諮詢」及「優生保健檢查(或稱孕/產前檢查)」對於遺傳罕見疾病的重要性。

於 11 月 1 日發送公文及影片播放同意回函表至 148 間台北市國民、高級中學及 71 家醫療院所，尋求協助播放宣傳，於醫院電視牆、網站或課堂上做播放，截至 12 月 19 日，已有 15 間學校及 19 家醫院回覆表示願意協助，預計 12 月底以電子郵件提供連結，同時，會再持續擴大醫院的聯繫，主動提供各醫院的衛教中心等單位，協助影片撥放，提供病人全人照護。

影片將以雲端連結方式免費提供，發放對象包含學校、醫療院所、小腦萎縮症家庭、主動索取之社會大眾等，並結合協會發行之刊物(8,000 份)，同時上傳協會官網、Youtube 頻道與臉書粉絲專頁。

影片已上架至協會 Youtube 頻道(連結如下)：

<https://youtu.be/qqg0AzmrXLg>

<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>「勇敢愛吧！企鵝」動畫影片參考過去服務案例，以兩性愛情故事為主軸，主要講述小腦萎縮症病友發病後面臨建立婚姻關係的選擇，以及在生活照護、經濟方面，皆需要政府資源及社會福利的介入，而協會除提供心理支持、經濟補助等服務，同時連結與整合政府相關資源，藉由動畫片宣導協會及政府單位提供的多項服務，希望病友能夠多加利用；另小腦萎縮症屬家族遺傳疾病，近年來，「遺傳諮詢」的概念逐漸受到重視，其所涵蓋的範圍廣泛，除協助個案本身了解家族成員的遺傳病史與罹病風險，同時安排心理諮商人員晤談及評估個案心理狀況，在心理支持方面有較完善的配套措施，協助病友能夠以較正向的心態接受疾病，能在患病後盡快重新與社會接軌；而在過去醫療資訊較不流通的時代，病友多是在孕育下一代之後才發病，隨著疾病退化，家中孩子也接著陸續發病，造成一家多殘，根據事前問卷調查結果顯示，大部分病友皆對於疾病遺傳下一代感到擔憂，然透過「優生保健檢查(或稱孕/產前檢查)」，能夠有效降低遺傳疾病的發生率，減輕了照護與經濟上的負擔，就社會而言，提升整體國民健康，也相對減輕國家醫療負擔。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>為保持劇情的流暢與張力，僅能於動畫影片中呈現「遺傳諮詢」裡醫療諮詢的部分，再輔以字卡方式大致說明其執行的流程與細節，無法完整呈現臨床的真實狀況。臨床上，「遺傳諮詢」可能在病友第一次就診時介入，其所涵蓋的內容不僅限於醫療方面，同時包含了解家族成員遺傳狀況、心理諮商等。未來如有機會結合講座、校園宣導，將多加補充說明，以補其之不足。</p>

計畫名稱:法布瑞氏症病人的聽力及平衡功能分析

機構及主持人:臺北榮民總醫院 黃啟原醫師

<p>研究成果摘述</p>	<p>法布瑞氏症是罕見的遺傳性溶酶體代謝疾病，因 X 染色體上的 GLA 基因缺陷造成溶酶體中的 α-半乳糖苷酶(α-galactosidase A) 活性不足，導致身體無法代謝特定神經脂質 globotriaosylceramide (Gb3)。若堆積於供應耳蝸及前庭系統的小血管時，容易導致聽損、耳鳴及眩暈等內耳功能異常的病變。本計畫目的為了解 Fabry Disease 病患的聽力、耳鳴與平衡功能之異常盛行率及其嚴重程度。聽力及平衡功能評估指標包括聽力閾值(dB HL)、耳鳴分數及前庭功能測試中之眼振數值，期能提供 Fabry Disease 內耳功能相關本土參考資訊，作為後續預防及治療的參考。</p> <p>第一年共納入 100 位法布瑞氏症病患，年齡介於 20-86 歲，當中典型有 17 人，非典型有 83 人；其中女性受試者有 47 人 (典型 12 人，非典型 35 人)。經純音聽力檢查確認有聽損的病患有 79 人；不對稱聽損的病患有 36 人；高頻聽損有 46 人；平衡功能檢查中顯示異常者有 79 人，佔 80.6%。經病史詢問伴隨耳鳴的比例為 59.4%。以上顯示在法布病患中聽力與平衡問題均佔過半比例。</p>
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>可見法布瑞氏症病患有高比例的聽力與平衡障礙，所以相關問題值得關注。因此，建議法布瑞氏症病患每年定期進行耳科檢查，以預防並監控聽力與平衡狀況。另外，需提醒病患注意自身和家人的聽力與平衡狀況，若有變化即可到耳科進行進一步檢查，以便在發病黃金期內治療。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>一、本研究收集之平衡和問卷有少部分的缺失數據，其原因為病患個人(拒絕進行檢查)以及時間因素。目前已於門診加強衛教，待日後回診視情形再補足相關數據。</p> <p>二、雖然測得內耳前庭功能異常，病患不一定出現症狀，且目前並無文獻紀錄治療內耳前庭</p>

	<p>功能使之恢復的方法，多以症狀治療的藥物緩解，據計畫統計，62%法布瑞氏症患者無內耳前庭相關症狀，若有合適的治療方式，將納入未來的研究計畫。</p>
--	--

計畫名稱:瓦登伯格症候群病患之基因體變異研究

機構及主持人:臺灣大學醫學院附設醫院 陳沛隆副教授

<p>研究成果摘述</p>	<p>本計畫主要目標為應用全外顯子定序與全基因體定序，尋找目前以點突變(SNVs)與小片段插入與缺失(Indels)分析所無法偵測的基因變異種類，以達成更完善的瓦登伯格症候群之基因診斷。簡述如下：</p> <ol style="list-style-type: none">1. 國人瓦登伯格症候群研究世代之擴充：持續收治疑似瓦登伯格之患者，並運用資料探勘技術與變異點位評讀，重新診斷過往未能確診之瓦登伯格症候群病患，建立並擴大台灣族群瓦登伯格症候群患者之研究世代(cohort)與基因體定序資料庫。2. 困難診斷病患之篩選與新型定序技術之應用：針對前項中未能診斷之病患，透過用「全外顯子定序」(whole exome sequencing)與「全基因體定序」(whole genome sequencing)，找出可能之結構變異致病點位(structural variants)、全新致病基因或非編碼區致病變異，並找尋國人之可能致病熱點(hot spots)，提升瓦登伯格症候群之基因診斷。3. 完善基因體資料分析流程，最大化利用 NGS 定序之資料：整合不同定序方式之資料，透過生物資訊計算工具，設計一套完善之變異點位篩選分析流程，合併變異註解工具 ANNOVAR 與 AnnotSV 之資料，大幅減少研究人員交叉比對資料重複區域的時間，提升變異點位篩選的精準度。
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>此計畫建立之基因變異分析與診斷流程，將可幫助目前臨床上困難診斷之瓦登伯格患者，給予家族遺傳諮詢建議，提供臨床工作者預防與治療之指引。甚者，於過程中能更深入理解瓦登伯格症候群之分子致病機轉、基因變異與性狀之關聯性，以及培育台灣基因體資料分析及遺傳諮詢專業人才。建議瓦登伯格症患者都應接受完整基因檢測，以達到最佳診斷並有利於後續諮詢及治療。</p>

<p>研究之限制或 不足處</p>	<p>全外顯子定序價格較低且涵蓋所有基因，適合病人群體較多，為預算有限時之考量。然而，其在外顯子與內含子交界處的定序深度不佳以及對於結構變異的解析度不夠清晰，會造成分析上之困難，而無法提供臨床上非常肯定之診斷依據，因此為其技術上之一大限制。</p>
-----------------------	--