

112 年罕見疾病防治工作補助計畫成果

補助臺大醫院等 10 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 624 萬 2,069 元

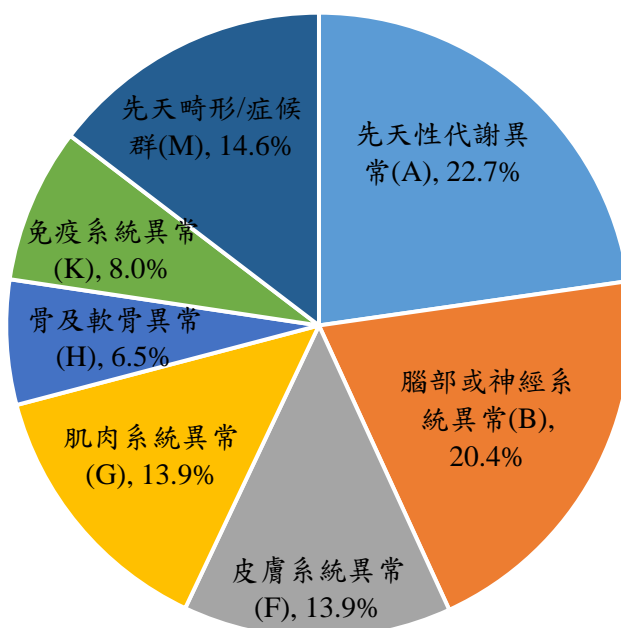


圖 1 各補助計畫依罕見疾病別所占經費比例

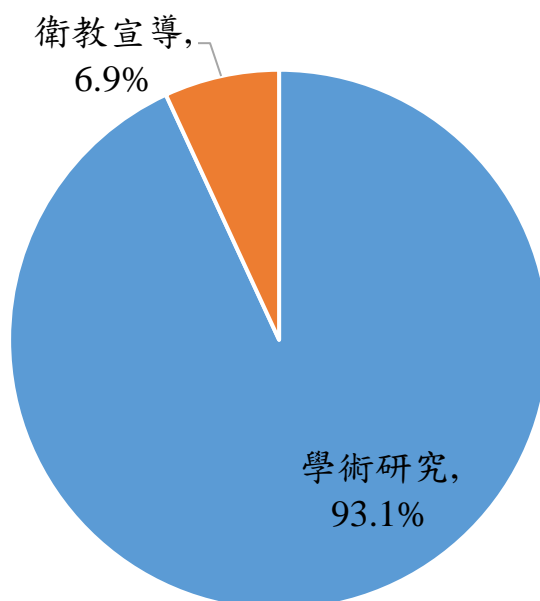


圖 2 各研究領域所投入之經費比例

表 1、112 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	臺大醫院	吳振吉	腮耳腎症候群(BOR 症候群)病人之分子診斷及表徵分析
2	三軍總醫院	陳燕麟	開發新型生物資訊負向選擇法以幫助全外顯子資料分析與結果判讀
3	成大醫院	杜威廷	台灣遺傳性掌蹠角化症之基因變異分析與生活品質調查
4	國立陽明交通大學	鄭彥甫	完整評估法布瑞氏症心臟變異型 IVS4+919G>A 聽覺障礙自然病史
5	林口長庚醫院	李文益	「先天免疫缺損高 IgE 症候群」其失衡淋巴球及生物製劑之應用
6	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 (三年期計畫第二年)
7	小腦萎縮症病友協會	涂衛成	認識罕見疾病-小腦萎縮症衛教宣導與實用資源影片發行補助計畫
8	馬偕醫院	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 3 年
9	高雄醫學大學	許坤榮	多發性硬化症 (Multiple sclerosis)患者之口腔健康狀況及口腔健康相關生活品質調查
10	高雄醫學大學	曾于娟	軟骨不全症患者之口腔狀況調查與保健研究計畫

計畫名稱：腮耳腎症候群(BOR 症候群)病人之分子診斷及表徵分析

機構及主持人：臺灣大學醫學院附設醫院 吳振吉醫師

<p>研究成果摘述</p>	<p>本計畫成果顯示，EYA1 上之拷貝數突變異為 BOR 症候群相當重要之診斷標的，而不同基因的點突變和拷貝數變異可能同時產生性狀與致病，如 SLC26A4 產生 EVA 及嚴重聽力損失、PKD1 基因突變產生多囊腎病)，導致在臨床上產生疑似 BOR 症候群之表現，更顯現全外顯子檢查之診斷優勢。</p> <p>吾人研究世代之臨床表徵分析顯示，BOR 症候群症狀表現依照頻率由高到底為聽力損失(100%)、腎臟異常(33%)、耳前瘻管(24%)、外耳異常(19%)、腮裂發育異常(14%)、內耳異常(10%)。其中 EYA1 基因突變的聽力變化較大，需特別注意的突變為中重度聽損的變異位點，包含 c.1615G>T (p.Glu539Ter)、c.1540_1542del (p.Leu514del)、c.1081C>T (p.Arg361Ter)。唯一有達到基因診斷且有腎功能異常的位點為 SIX5 基因上的 c.1872dup (p.Ala625ArgfsTer15)</p>
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>臨床表現疑似 BOR 症候群之病人，若在新生兒篩檢或基因檢查上看到這四個位點，都需要特別長期追蹤及治療聽覺及腎臟功能，可實現以精準醫療建立最佳化的臨床照護模式。</p> <p>另外，若目標基因檢測套組無發現變異點位，或性狀上無法以發現之變異點位解釋，可考慮全外顯子檢查，特別須注意 EYA1 及 PKD1 兩個基因，以提供更進一步的預後闡釋。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>BOR 症候群屬罕見疾病，累積個案不易，雖有較大之研究世代，但仍有部分病患無法配合回院檢查，造成無法避免之些微偏差。但現有成果已可作為未來罕病防治照護之參考。</p>

計畫名稱：開發新型生物資訊負向選擇法以幫助全外顯子資料分析與結果判讀

機構及主持人：三軍總醫院 陳燕麟醫師

<p>研究成果摘述</p>	<p>本計畫運用已收集的非肌肉萎縮症健康人的全外顯子定序 (WES) 資料，透過台灣人工智慧實驗室開發的基因檢測生物資訊分析平台 (www.taigenomics.com)，進行定序資料分析和變異篩選流程。流程包括將檢體的 FASTQ 定序檔案使用 BWA 軟體與人類基因體參考序列 hg19 版本比對，再進行前處理得到 BAM 檔案。接著使用 GATK 套件中的 HaplotypeCaller 進行變異偵測，生成記錄檢體變異資訊的 gVCF 檔案。接下來，將採用兩種不同的整合策略，分別使用 GATK 的 CombineGVCFs 和 GenotypeGVCFs 進行 Joint Calling，以及使用 BCFtools 的 merge 功能整合 gVCF 檔案，以得到包含所有檢體的 VCF 檔案。</p> <p>這份研究的資料蒐集結果顯示，我們已成功收集了 98 例不具有肌肉萎縮症狀的健康人的全外顯子定序 (WES) 資料 (健康對照組)。同時，也納入了 22 例經基因確認患有肌肉萎縮症的患者 (基因確認組)，以及 33 例雖有肌肉萎縮症狀但尚未經基因確認的患者 (測試組)。在這些受試者中，健康對照組的平均年齡為 58.9 歲，男性占 53% (男=52，女=46)；基因確認組的平均年齡為 15.4 歲，男性占 68% (男=15，女=7)；測試組的平均年齡為 35.1 歲，男性占 58% (男=19，女=14)。值得注意的是，基因確認組和測試組均表現出不同程度的肌肉無力現象，其平均肌肝酸分別為 1927.3 (基因確認組) 和 2014.6 (測試組)，這符合肌肉病變的客觀證據。</p> <p>針對資料的分組，健康對照組的總資料量為 872G，平均每份資料約為 8.9G；基因確認組為 203G，平均每份資料約為 9.2G；測試組為 274G，</p>
---------------	---

平均每份資料約為 8.3G。總體而言，全部資料總量達到 1349G，平均每份資料約為 9.0G。所有檔案的格式為 fastq.gz，根據每份平均 9G 大小的檔案，預期其 Coverage 應足夠進行後續的深入分析。

進一步分析發現，基因確認組已確認的突變基因包括 CAPN3、DES、DMD、DYSF、FKRP、GAA、HNRNPDL、LMNA 和 MSTO1。這些基因中，CAPN3 佔 36%，DYSF 佔 14%，DES 佔 9%，FKRP、HNRNPDL、LMNA 各佔 9%，GAA 佔 5%，MSTO1 佔 5%，DMD 佔 4%。使用目前的分析和變異篩選方法，每個受試者平均帶有 896 個罕見變異。在健康對照組和基因確認組共計 69,874 個變異中，每增加一個受試者，平均會增加 713 個新的罕見變異。

此外，在變異篩選流程中，對全世界最大的正常族群資料庫 genomAD 和台灣人體生物資料庫的變異發生頻率進行比對，保留小於或等於百分之一的變異點位。同時，排除 ClinVar 疾病資料庫中已經被判定為致病或良性的點位。經過這些篩選，得到的點位稱之為罕見的良性點位。在分析軟體中，我們將變異位點分為 homozygous（純合子）或 heterozygous（雜合子）。在進行負向選擇時，我們特別注意了顯性遺傳和隱性遺傳的情況，並分別進行了兩次負向選擇，以防止偽陰性的產生。

具體而言，其中兩例肌肉萎縮病患，分別帶有 `DYSF c.937+1G>A` 和 `CAPN3 c.1621C>T p.Arg541Trp` 兩種 homozygous（純合子）突變。我們進一步查驗了台灣人體生物資料庫，結果發現 `DYSF c.937+1G>A` 位點並未被收錄，而 `CAPN3 c.1621C>T p.Arg541Trp` 位點的等位基因頻率為 0.0005。

這項查驗工作有助於確認在台灣族群中這兩個

	<p>特定突變的分佈情況。這樣的精細分析有助於理解特定突變在族群中的頻率，同時也提供了更具體的基因變異信息。這樣的方法對於研究肌肉萎縮症等遺傳疾病的發生和傳播具有重要意義，有助於深入瞭解這些疾病的分子機制。總的來說，本研究為肌肉萎縮症的基因研究提供了有價值的資料，同時也為台灣族群的基因變異提供了豐富的信息。这也为未来的遺傳罕見疾病的研究提供了一個良好的基礎，期望能夠促進對這些疾病更精確的診斷和治療的發展。</p>
<p>研究成果對罕病照 護或防治之應用或 建議</p>	<p>本研究中，我們運用肌肉萎縮症個案進行生物資訊負向選擇法，以協助遺傳性肌肉疾病的全外顯子資料分析與結果判讀。初步結果令人鼓舞，顯示這項方法有助於臨床醫師對罕見疾病的基因分析。透過此方法，臨床更有機會確定致病位點，進而提高診斷的精確性。這種方法的應用不僅能協助我們深入了解肌肉萎縮症，更能有效區分對疾病症狀無影響的良性變異。隨著時間的推移，隨著個案數的累積，我們有望更全面地了解台灣族群的基因變異。這也使得這項方法能夠擴展至其他遺傳罕見疾病的全外顯子資料分析與結果判讀。</p> <p>此研究其中兩例肌肉萎縮病患，其一發現台灣族群的等位基因頻率為 0.0005 (CAPN3 c.1621C>Tp.Arg541Trp)，建議可於孕前帶因篩檢中加入此變異位點之篩查，而另一變異位點(DYSF c.937+1G>A)雖然目前尚未有台灣族群之資料，也建議納入孕前帶因篩檢中篩查。同時，透過發現的致病位點，我們可以針對這些基因進行更深入的研究，不僅加深對疾病本身的理解，也有望為未來治療和基因治療的發展提供寶貴的資訊。這項研究不僅在學術界具有重要意義，同時也為臨床應用提供實質的進展。</p> <p>總體而言，我們期望這項研究不僅對於肌肉萎縮症的深入瞭解有所助益，同時也為台灣族群的基</p>

	<p>因研究奠定基礎，為未來遺傳罕見疾病的診斷和治療開啟新的可能性。</p>
<p>研究之限制或 不足處</p>	<p>雖然本研究成功運用肌肉萎縮症個案進行生物資訊負向選擇法，以協助遺傳性肌肉疾病的全外顯子資料分析與結果判讀，我們了解到根據方法學的特性，此方法應可擴展至所有遺傳性罕見疾病的分析。然而，由於目前缺乏其他遺傳性罕見疾病相關的檢體資料，我們尚未能確定這種方法在其他疾病上的適用性。</p> <p>此外，針對可能帶有高機率突變的位點，本計畫並未能進行確切的驗證。預計在未來的研究中，我們將致力於進行大規模的台灣族群帶因者篩檢流行病學計畫，以全面性地驗證此方法在帶因者篩檢方面的實際效用。我們期望這項未來的研究將有助於確定這種方法的可行性，並強化其在優生保健方面的實質意義。</p> <p>這樣的擴展研究將使我們更全面地了解基因變異對於各種遺傳性疾病的影響，同時也為未來制定更精確的診斷和治療策略提供寶貴的資訊。我們對於在未來的研究中追求更全面而深入的洞察心懷期望，期許能為台灣族群的健康提供更具體而有效的保障。</p>

計畫名稱：112 年台灣遺傳性掌蹠角化症之基因變異分析與生活品質調查

機構及主持人：國立成功大學醫學院附設醫院 杜威廷醫師

<p>研究成果摘述</p>	<ol style="list-style-type: none">1. 本研究探討台灣掌蹠角化症（特別是皮膚過度角化症雅司病）之基因變異、臨床表現/病理特徵、生活品質。2. 本研究以全外顯子定序及桑格定序方式，找出了 23 位掌蹠角化症病人（包含 6 位皮膚過度角化症雅司病病人）之基因變異，包含 8 個新穎突變。3. 本研究以皮膚科學生活品質量表評估 20 位台灣掌蹠角化症病人之疾病負擔。研究發現，皮膚過度角化症雅司病對生活品質有著重度影響。整體而言，掌蹠角化症對病人生活品質則有中度的影響。
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>在政府公告之罕見疾病中，僅有 Meleda 島病和皮膚過度角化症雅司病兩種掌蹠角化症；其他許多掌蹠角化症，部分甚至有更大的疾病負擔（如 focal nonepidermolytic palmoplantar keratoderma，其皮膚科學生活品質為 18，高於本研究中皮膚過度角化症雅司病之皮膚科學生活品質的平均值），則尚未被列入罕見疾病。我們希望持續此研究，增加各種掌蹠角化症之人數，以了解其疾病負擔，並作為政府訂定罕見疾病及罕見疾病審核標準之參考。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>我們在掌蹠角化症相關負擔問卷的信效度驗證上遇上一些困難。這個最主要是因為在翻譯完問卷後，問卷中每一題均需要 5-10 位掌蹠角化症病人填答，總共需要 120-240 位病人答題進行信效度驗證。而且這些參與信效度驗證之病人即不能作為問卷評估對象。因此，我們打算募集更多的掌蹠角化症病人，特別是後天性的掌蹠角化症病人，以參與此研究之信效度驗證。待驗證完成後再用於遺傳性掌蹠角化症病人之疾病負擔評估。</p>

計畫名稱：完整評估法布瑞氏症心臟變異型 IVS4+919G>A 聽覺障礙自然
病史及防治

機構及主持人：國立陽明交通大學醫學院 鄭彥甫教授

<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-半乳糖苷酵素(α-galactosidase A) 活性不足，導致身體無法代謝特定神經脂質 globotriaosylceramide (Gb3)。若堆積於供應耳蝸的小血管時，容易導致聽損、及耳鳴等內耳功能的病變。本計畫延續前一年計畫，針對已在耳科看診之法布瑞氏症病患進行聽力追蹤，評估其變化狀況，並持續納入心臟變異型 IVS4+919G>A 病患，建立自然病史資料庫，研擬相關預防及治療策略。</p>
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>於之前研究中可見法布瑞氏症病患有高比例的聽力障礙，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，以預防並監控聽力變化。另外，將病患教導如何使用智慧型手機 App 於非回診時間自行追蹤聽力，相關檢測結果會收集於後台資料庫中，並由計畫相關人員持續追蹤與觀察。若出現聽力變化，即致電、或到病房邀請病患到耳科進行進一步詳細聽力檢查，以便在發病黃金期內治療。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>先前納入本研究進行第一次法布瑞氏症聽力檢查的病患當中，有部分(約四十多位)是住在非雙北地區，或非定期回院接受酵素治療(enzyme replacement treatment)，將與個管師加強合作，提醒病患定期檢查聽力。</p>

計畫名稱：「先天免疫缺損高 IgE 症候群」其失衡淋巴球及生物製劑之應用
 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>先天免疫缺損 (primary immunodeficiency disorders PID 或找到基因缺損的 inborn errors of immunity IEI)。類似嚴重或難治癒的異位性皮膚炎，在 PID/IEI 中，常見到 Hyper IgE syndrome (HIES)、Wiskott-Aldrich syndrome(WAS) 或 immunodeficiency, polyendocrinopathy, enteropathy and X-linked (IPEX)。</p> <p>我們比較先天免疫缺損(PID/IEI)以及異位性皮膚炎(AD)患者，其臨床特徵、遺傳缺損 HIE-STAT3 及 SCORAD 臨床嚴重度、並探討淋巴細胞表現型。以期儘快診斷出 PID/IEI，防止延誤診療。值得注意的是，WAS 患者有高的臨床嚴重 HES-STAT3 (60 or 28.32)。淋巴細胞表現型的分析中，在 PID/IEI 中的 HIES、WAS 和 IPEX 患者呈現減少的 Th17 細胞、記憶細胞、漿母細胞以及 Tfh with Th1-skewing。失衡的 Transitional B 細胞以及衰老 CD57 細胞在 AD 和 PID/IEI 都可觀察到。截至目前，尚未找到之間的差異。使用生物製劑的病童，這些淋巴細胞表現型，漸趨正常。</p>
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>淋巴球分類對於免疫缺損 (PID/IEI)或是異位性皮膚炎(AD)的區別，尤其是減少的 Th17 細胞、漿母細胞以及趨向 Tfh with Th1-skewing。使用生物製劑的病童，臨床嚴重度，也獲至相當程的改善。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>原本構想計劃時，利用此除檢測淋巴球分類外，尚希望經費用予補助或支付生物製劑。但所有付生物製劑經費全被刪除，只允許抽血、淋巴檢驗等相關經費。權宜之法，協助病童家屬申請相關保險經費補助。因要達到健保規定的免疫健全孩童的使用準則，以較為常用的較為常用的 dupilumab (杜避炎)，全需接受傳統免疫抑制劑的治療(two more of azathioprine, cyclosporin or/and MTX)並且 照光。</p>

	<p>PID/IEI 病童再服用免疫抑制劑 s，更增加感染機會。而小孩童尚可能有幽閉恐懼症。建議此類 PID/IEI 病童，或可以採治療前申請，擇嚴重使用。非同一般孩童，需免疫抑制劑 s(兩種以上)且要照光。</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
第二年)

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>本計畫今年截至 10 月 31 日接受了來自全國各地 99 位肌萎縮性側索硬化症(ALS)病友的血液樣本並完成 80 件樣本基因檢測，其中 47 位為男性 33 位為女性，55 位(68.8%)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 59.3 ± 12.3 歲 (26-86)。我們發現共有 4 位病友攜帶致病基因變異，包括一例帶有 SOD1 基因變異 (p. Glu134Val)，三例帶有 C9ORF72 GGGGCC 六核苷酸序列重複擴增突變。</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 SOD1 致病基因突變的反義核苷酸 (antisense oligonucleotide; ASO) 藥物，Tofersen，已獲得美國 FDA 核准上市。我們去年底為一位帶有 SOD1 突變的病友申請 Biogen 公司所提供的 Tofersen 恩慈治療獲食藥署核准通過，目前穩定治療中。</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：認識罕見疾病—小腦萎縮症衛教宣導與實用資源影片發行補助計畫

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

協會在服務過程中，瞭解小腦萎縮症病友與其家庭的各項需求，也意識到對於幫助他們找尋社會各項資源的必要性。隨著時間流逝，病友的身體機能將逐漸衰弱、萎縮，生活護理需階段性轉由家屬或主要照顧者協助。因此如何找尋到符合家庭需求的社會資源，是病友及家屬都需要的資訊。

本計畫拍攝之「認識罕見疾病-小腦萎縮症衛教宣導影片」透過小腦萎縮症病友、專業醫療研究人員以及演員解說相關內容。畫面穿插病友的實際演示及字卡輔助，幫助一般民眾更快速且正確了解到小腦萎縮症的疾病歷程。「企鵝秘笈-小腦萎縮症相關資源介紹影片」結合目前政府以及小腦萎縮症病友協會等社會中各項資源，依據病友權益、長照 2.0、輔具、就業、社會保險、日常生活，以及交通相關等元素，濃縮集成資源介紹影片上下集。

◎影片目前修改進度

認識罕見疾病-小腦萎縮症衛教宣導影片

<https://reurl.cc/9RqqAa>

企鵝秘笈-小腦萎縮症相關資源介紹影片

1. 上集 <https://youtu.be/Qyi06rcsAmQ>
2. 下集 <https://youtu.be/ekDJJMBrsrQ>

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(8,500份)，同時上傳協會官網、Youtube 頻道與粉絲專頁。同時也預計影片介紹之內容，以文字搭配圖片化懶人包的方式，於年底陸續公告至協會官網、粉絲團，以及協會社工使用之 LINE@等平臺，做為加強宣傳。

<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>本次計畫拍攝之「認識罕見疾病-小腦萎縮症衛教宣導影片」，透過解說員輔以專家學者針對小腦萎縮症進行較為詳細的介紹。同時也加入病友在疾病適應、簡易檢測、優生保健措施及基因篩檢等說明。而「企鵝秘笈-小腦萎縮症相關資源介紹影片」鑒於協會服務過程中，發現病友及家屬對於可利用之社會資源相當關心，卻也因社會福利資訊與管道眾多而產生混淆。故參考過去發行之《企鵝秘笈-小腦萎縮症資源實用手冊》，統整目前政府以及小腦萎縮症病友協會等社會中各項資源。</p> <p>期望透過此計畫，提升社會大眾對小腦萎縮症的認知，解決其對於罕見疾病的誤解，導致對病友的異樣眼光。也使正確訊息直接且有效地傳遞給病友、病友家屬及潛在需要相關資源之民眾。於此同時，小腦萎縮症的病友及家庭，在面對疾病所帶來的困境時，能意識到可利用之社會資源，並與政府及社會團體攜手面對挑戰。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>為兼顧影片合適觀賞長度，「企鵝秘笈-小腦萎縮症相關資源介紹影片」僅能提供各項資源簡介，以及聯絡管道。未來如有機會結合協會辦理之各項活動，如講座、校園宣導、各區病友互助會等，將多加補充說明，以補其之不足。</p>

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 李忠霖醫師

研究成果摘述

黏多醣儲積症 (mucopolysaccharidosis; MPS)，是一種先天性代謝異常疾病，成因主要是基因缺陷致使催化黏多醣(醣氨聚醣; glycosaminoglycans; GAGs)分解代謝路徑的其中一種水解酵素活性缺乏所導致。未降解或部份降解之醣氨聚醣大分子積聚在溶酶小體中，無法排除，最終造成細胞凋亡，致使組織、器官，以及系統功能嚴重異常或崩解。黏多醣症的臨床症狀有著不同程度的表現，屬慢性或漸進式的病程，一旦發病，通常呈現不可逆的病徵表現。

黏多醣症新生兒篩檢已於 2015 年八月正式由台灣三家新生兒篩檢中心陸續展開，進行全國性的新生兒篩檢，並委由馬偕紀念醫院作為確定診斷中心。有礙於台灣政府法令政策的限制，沒有出現典型黏多醣症病徵或明確的家族史則無法通過審查而接受酵素替代治療。新生兒篩檢的目的在於「早期發現並早期給予治療」，藉以降低疾病不可逆病變的影響，讓罹病之新生兒能趨近正常且健康地發育成長；然而，這些黏多醣症新生兒個案無法符合現今政府所制定的治療規範，這種情況將錯失治療的最佳時機，造成病童不可逆疾病病徵表現的結果。為能有效追蹤黏多醣症之病況發展時程並且掌握給予介入酵素替代治療的最佳時機，本研究計畫的目的擬就已確診個案和高危險懷疑個案、以及帶因者，以定期方式如每六個月一次，召回本院接受詳細且階段性如每六個月一次或每一年一次的檢查項目排程，包括例行性全身理學檢查、特定部位骨骼 X 光攝影檢查、心臟和腹部超音波、耳鼻喉內視鏡檢查、視力及聽力檢查、遺傳諮詢、以及尿液和血液黏多醣雙醣單位之定量檢測分析等。所有檢查的結果將

匯入本院病歷資料系統，做為日後彙整和病程發展判讀的參考依據。

本研究計畫的執行期限為期三年，受試者納入條件包括 (1).黏多醣症新生兒篩檢陽性之轉介受試者，年齡介於 1.5 個月至 7 歲；(2).經確定診斷，是屬陽性受試者，診斷憑據包括尿液 GAG 檢測陽性、白血球酵素活性缺乏、有確認之基因變異位點等；(3).經確定診斷，是屬疑陽性或疑輕微型(含 pseudodeficiency)受試者，診斷憑據包括尿液 GAG 試驗陰性、白血球酵素活性偏低、有確認之基因變異位點；以及 (4).所有檢驗項目的結果均呈現陰性，是屬非黏多醣症患者。總受試者人數至今年(2023 年 10 月)為 176 位，包括第一型 13 位、二型 77 位(不含 4 個突變基因位點組合)、四 A 型 70 位、第六型 15 位、以及七型 1 為，其中包含確定診斷之個案計 26 位，如黏多醣症第一型 6 位、第二型 12 位、以及第四 A 型 8 位。

本計畫所欲探討和研究的目的，包括(一)、根據小兒遺傳科醫師的臨床判斷決定召回的受試者個案，執行長期每六個月一次縝密的臨床檢查，藉以觀察、掌握無症狀黏多醣症個案之病況發展；(二)、臨床檢測的項目則採階段式的排程規畫，著重在黏多醣症早期表現的症狀為主，如中耳炎、腹股溝疝氣、脊柱後凸症、鷹爪手、和特異臉部特徵等；(三)、追蹤觀察期間若個案出現有典型黏多醣症症狀時即通報罕見疾病治療審查小組，評估進行酵素替代治療之申報事宜；(四)、進行分生基因檢測分析和細胞轉染體外表現實驗，定義黏多醣症輕微型或 pseudodeficiency 疑似個案的病況發展，驗證黏多醣症表現型的嚴重程度與基因型一致性的關係；以及(五)、建立且強化黏多醣症實驗診斷平台並深入發展動物實驗模式，精準掌握導致黏多醣症之病理生理機轉的運作方式和途徑。最後，本計畫為建立第

二型與第四 A 型黏多醣症的人類成骨細胞株與軟骨細胞株的模型，我們在第二型與第四 A 型致病基因 IDS, GALNS 基因，分別挑選常見的突變為點 (IDS: [c.1122C>T] 和 GALNS : [c.938C>T])，利用 CRISPR/Cas9 技術在人類成骨細胞株(Saos-2)與軟骨細胞株(C20A4)，針對該突變位置進行基因破壞，進而達到基因剷除(Knock-out)的目的。

此實驗將模擬出第二型與第四 A 型黏多醣症的成骨與軟骨細胞株，藉以做為未來研究細胞轉染基因表現的實驗用途。本計畫的執行已經達成黏多醣症新生兒篩檢之效益和目標，即「早期發現並完成診斷、提供早期治療、減少不可逆病徵的永久性傷害」，有助於減緩整個罹病家庭的負擔和壓力，同時也可以降低台灣社會成本與醫療的支出，促進政府營造健康、和諧的社會氛圍。

總結本三年研究計畫的結果提供幾個關鍵的重點包括，1. 執行全球第一大規模的黏多醣症新生兒篩檢機制，扮演國際獨占鰲頭的指標性角色；2. 馬偕確定診斷中心精準分辨出確診和疑陽性的轉介個案，百分百沒有延誤診斷的機率發生；3. 確診或疑陽性的個案都安排有長期且縝密的檢查，全然掌握病況之發展；4. 黏多醣症第一、二、四 A 型確診個案分別通報罕病審查小組並獲准接受 ERT(或合併 HSCT)治療，治療成效顯著，符合早期治療的驗證結果；以及 5. 台灣黏多醣症新生兒篩檢機制在既有的體制下應該要持續推展，以顧全國人健康之福祉。

<p style="text-align: center;">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"> 1. 本計畫之研究成果明顯將黏多醣症的診斷年齡由 4.3 歲降至 0.2 歲，啟動早期接受治療，能獲得更佳的治療成效。 2. ERT 搭配 HSCT 治療的模式在小於 2 歲的黏多醣症第一、二型個案已獲得相當穩定且佳的治療成效，持續追蹤其病況發展，可以進而建立黏多醣症第一、二型治療的標準作業模式，供國內、外諸多溶小體儲積症治療之準則用途。 3. 黏多醣症新生兒篩檢「基因變異」及「基因型與表現型相關性」資料庫，供醫界遺傳參考。 4. 發現黏多醣症第一、二、四 A、和六型之真實發生率。 5. 黏多醣症新生兒篩檢陽性和特定疑陽性個案之長期追蹤與整個家族成員的遺傳諮詢。 6. 利用斑馬魚實驗動物模式探討黏多醣症新生兒篩檢基因型與表現型一致性的關係。 7. 創新實驗技術：以自身 CS 為基準(波峰積分面積)的計算模式，來強化 Tandem mass 各個胺基多醣衍生雙醣單位濃度定量的精確度。 8. 本計畫執行的成果讓台灣擁有全球最完整的「單一國家各型別黏多醣症的自然病史資料庫」。
<p style="text-align: center;">研究之限制或不足處</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 黏多醣症第四 A 型的細胞轉染基因表現的實驗困境一直沒有排除獲解決，深以為憾。因此，目前已利用 CRISPR/Cas9 技術在人類成骨細胞株 (Saos-2) 與軟骨細胞株 (C20A4)，針對該突變位置進行基因破壞，進而達到基因剔除 (Knock-out) 的目的。此實驗將模擬出第四 A 型黏多醣症的成骨與軟骨細胞株，藉以做為未來研究細胞轉染基因表現的實驗用途。 2. 黏多醣症第一行確診個案，一對孿胞姊妹和一對兄妹，家屬的態度不積極也不願配合，直至目前為止，都無意願回診接受縝密的追蹤檢查，與接受 ERT 治療的建議，實有無奈與挫折的感覺。

本團隊遺傳諮詢師依舊不會放棄，會持續與家屬連繫、溝通，希望能改變家屬的想法和態度，回診接受進一步疾病病況的評估。

3. 研究的實驗工作，所設計、設想的操作模式往往不會如預期的結果，如黏多醣症第四 A 型的細胞轉染基因表現的實驗，就是一個例子，不論我們花多少時間、精力與腦力，依舊無法突破困境。如今我們採用 CRISPR/Cas9 技術，希望能夠在這個議題上獲得突破而能圓滿解決這個問題，讓黏多醣症第四 A 型基因型的酵素活性表現能夠讓我們對於病患的嚴重程度分類及預後評估能有更進一步的了解與準確地判定。

計畫名稱：多發性硬化症(Multiple sclerosis)患者之口腔健康狀況及相關生活品質調查

機構及主持人：高雄醫學大學 許坤榮副教授

研究成果摘述

目的：

雖然多發性硬化症對口腔健康的影響顯著，但國際相關研究卻很少，更是未見台灣相關研究。為了了解多發性硬化症患者的口腔健康狀況及牙科照護需求，以提升多發性硬化症患者的整體健康福祉及生活品質。

方法：

本研究預計以台灣多發性硬化症患者為研究對象，採口腔檢查及問卷調查的方式，來完成調查多發性硬化症患者的口腔健康狀況、顫顎關節障礙狀況、吞嚥困難狀況和口腔健康相關生活品質，並探討其影響的相關因素，以期能有助於多發性硬化症患者的口腔健康照護工作效益的提升，並可作為健康促進政策制定以及國內罕見疾病防治量能有效運用的參考依據。收案方式是以配合台灣多發性硬化症協會活動，對參加活動病友進行問卷及簡易口腔檢查，來收集相關資料。

結果：

有效收案人數為 27 人，其中男性 8 人及女性 19 人，平均年齡 48.0 ± 13.1 歲，自評口腔及整體健康狀況和自評式咀嚼能力與口腔健康相關生活品質之間有統計上顯著的正相關。

結論：

自評口腔健康狀況、自評整體健康狀況及自評式咀嚼能力是多發性硬化症患者口腔健康相關生活品質的相關因素。

<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>口腔照護效能的評估：</p> <p>建議多發性硬化症患者口腔照護效能的評估，能納入自評身體健康狀況、自評口腔健康狀況及自評咀嚼能力的評估，以能更有效的改善口腔健康照護對多發性硬化症患者生活品質的提升。</p> <p>縱向的研究設計：</p> <p>橫斷式研究設計僅能評估該時間點的多發性硬化症患者生活品質的狀況，並沒有考慮多發性硬化症患者在�不同發病階段之咀嚼能力及生活品質的變化，這需要一個縱向的研究設計來評估，才能對影響多發性硬化症患者咀嚼能力及生活品質的潛在因素有更深入的了解。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>本研究有許多的研究限制，第一個研究限制是本研究受試者是透過台灣多發性硬化症協會的活動或媒介來招募的，一些行動不方便或非協會成員可能就無法來參加協會活動，這可能會增加了本研究受試者來源的局限性，也降低了本研究樣本的代表性。</p> <p>第二個研究限制是本研究納入的受試者樣本量較小，無法針對不同發病階段或接受不同種免疫抑制劑藥物治療中的多發性硬化症患者進行分類，因而，本研究樣本較無法反映出不同類型的多發性硬化症患者，影響其的生活品質因素的相對分佈狀況。儘管本研究存在這些研究限制，但本研究是分析台灣多發性硬化症患者口腔健康相關生活品質的咀嚼能力相關因素的第一個研究，研究結果擴展了我們目前對台灣多發性硬化症患者咀嚼能力和口腔健康相關生活品質相關影響因素的理解。</p>

計畫名稱：軟骨不全症患者之口腔狀況調查與保健研究計畫

機構及主持人：高雄醫學大學 曾于娟教授

研究成果摘述

經口腔檢查及問卷調，總共 32 名病友參與本計畫，男性有 20 位，女性有 12 位。在年齡分布的部分：1 到 20 歲有 10 位，21 到 40 歲有 18 位，40 歲以上有 4 位。在口腔檢查表的部分：存留自然齒數平均為 26.84 ± 4.71 顆，Hopeless 齒數為 1.00 ± 1.41 顆，功能自然齒數為 26.00 ± 4.60 顆，功齒齒數為 25.80 ± 4.58 顆，後牙對咬功能齒單位數為 10.96 ± 3.37 ，對咬功能齒單位數為 6.84 ± 1.95 。存留齒的牙周狀況則有四項指標：牙菌斑指數 Debris Index (Plaque Score) 為 0.60 ± 0.54 ，牙結石指數 (Calculus Index) 為 0.41 ± 0.42 ，牙齦指數 (Gingival Index) 則為 0.45 ± 0.46 ，而齲齒指數 DMFT 為 5.16 ± 5.1 。完成自覺身體與口腔健康狀況問卷有 25 位，在自覺身體健康狀況的部分，表示自覺身體狀況為很好或好的有 12 位，自覺身體狀況普通或不好的有 13 位。在自覺口腔健康狀況的部分：覺得很好或好的有 6 位，自覺口腔健康狀況普通或不好的有 18 位，自覺口腔健康狀況很不好的則有 1 位受檢者。

在口腔健康相關生活品質方面：在咀嚼食物有困難的項目中，從不覺得咀嚼食物有困難的有 18 位，很少覺得有困難的有 9 位，偶爾覺得有困難的有 3 位，經常覺得有困難的有 0 位，大部分時間都覺得咀嚼食物有困難的有 2 位。對整體生活感覺不滿意的項目中，從不覺得有 25 位，很少覺得的有 5 位，偶爾覺得的有 1 位，經常覺得的有 0 位，大部分時間都對整體生活感覺不滿意的是 1 位。

自覺健康狀況的部分，自覺健康狀況很好或好的有 12 位，普通或差的有 13 位，自覺健康狀況很好或好的咀嚼力為 28.46 ± 2.98 ，生活品質分數為 11.0 ± 19.65 ，而自覺健康狀況為普通或差的咀嚼力為

27.0±4.12，生活品質分數為 15.92±12.66，但這兩組不論在咀嚼力或生活品質的表現在統計學上都是沒顯著差異的。在自覺口腔狀況的部分，自覺口腔狀況很好或好的有 6 位，普通或差的有 19 位，自覺口腔狀況很好或好的受檢者，其咀嚼力的表現 27.5 ± 5.20，生活品質量表的分數為 4.5±4.63，自覺口腔狀況普通或差的受試者，其咀嚼力的表現為 27.89± 3.07，生活品質量表的分數為 16.42±17.58，兩組之間也都無呈現統計學上顯著性差異。而從自覺健康與自覺口腔狀況和咀嚼力或生活品質表現進行相關係數分析，我們觀察到，自覺口腔健康狀況與生活品質呈顯著性中度相關，而自覺健康狀況與自覺口腔狀況則呈現正相關並且有顯著，表示自覺健康狀況很好或好的其自覺口腔狀況也很好或好。

由以上的資料成果可知：

軟骨發育不全病友有一半以上其相關教育程度為專科、大學畢業業或研究所及以上。顯示病友們的智力不受影響，在國民教 受影響，在國民教 受影響，在國民教 育與家庭培養下，仍能有不錯的教程度。

1. 自覺口腔狀況好的病友，其健康生活品質量表總分愈低→自覺口腔狀況好，口腔健康生活品質愈好。
2. 存留自然齒數和咀嚼力指數：正相關→存留自然齒數愈多，咀嚼力愈好。

<p style="text-align: center;">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"> 1. 增加居家護理的服務及口腔保健的推廣、口腔衛教的加強。 2. 增加補助病友們製作假牙以增加平均對咬功能齒數。 3. 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)。 4. 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，推測可能的原因處是較沒問題的，推測可能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軟骨發育不全病友搭乘無障礙計程車、以鼓勵病友們多參加團體活動。(復康巴士通常以就醫為優先，身障患者排序在較後段，導致病友們在日常預約復康巴士不易，大降低出門活度的意願。) 5. 此外，公共汽車底盤太高，公車司機視野容易被排隊前面的人擋住，對身形較小的病友們活動時有極大的限制(身形較嬌小，導致上公車困難)。
<p style="text-align: center;">研究之限制或不足處</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 每一次的活動我們都有積極配合參與收案，但願意參與之病友人數不多且重覆性高。 2. 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。 3. 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。 4. 極少部分的病友較不喜歡與人互動。