

## 第六章、兒童的精準醫療

召集人：長庚大學醫學院分子與幹細胞轉譯癌症研究所特聘講座教授暨副所長  
陳鈴津

副召集人：國家衛生研究院分子與基因醫學研究所特聘研究員兼學發處處長  
蔡世峯

撰稿成員：國立臺灣大學醫學院副院長 倪衍玄  
中央研究院生物醫學科學研究所院士 陳垣崇

研議成員：長庚大學醫學院分子與幹細胞轉譯癌症研究所博士後研究員 吳任傑  
國立陽明大學生命科學系暨基因體科學研究所副教授 陳燕彰  
臺北榮民總醫院醫學研究部主治醫師 鄭彥甫  
高雄醫學大學校長 鐘育志

(依姓氏筆畫排序)

## 前言

隨著臺灣生育率逐年下降、少子化趨勢，下一代的健康問題逐漸受到重視，兒童醫療也更凸顯其重要性；尤其兒童癌症、先天基因異常相關疾病因疾病的嚴重性，加上死亡率高、病程長（甚至終生），與兒童藥物基因體學成為近年來兒童醫療關注的焦點。而最近興起的精準醫療，其創新應用在兒童醫療領域，將可望提供更準確的治療或預防策略。

## 第一節、兒童癌症

### 壹、現況檢討

根據衛生福利部統計，兒童惡性腫瘤發生率與死亡人數逐年上升，而於 2014 年名列國內 14 歲以下兒童死因排行榜第一名，且死於癌症的兒童比起其餘兒童疾病致死人數的總和更多。

癌症在兒童時期發病，通常不能歸因於生活習慣，多數與特定基因突變有關，因而亦難提早預防；惟，若能透過聯合治療方案，多數癌童仍有完全治癒的機會。近年來成為醫療關注焦點的精準醫療，其針對特定標誌蛋白與突變基因加以篩檢與治療對兒童癌症來說尤為重要。此外，相較於成人癌症的治療成效，治癒癌症的兒童其健康人年（life year）常可達數十年，對社會仍有其貢獻，因而從治療的成本效益觀點而言，兒童癌症遠遠超過成人癌症；尤有甚者，在當前普遍少子化情況下，癌童的治癒，對整個家庭、甚至是家族而言，其意義不言可喻，因而推動兒童癌症的精準醫療，從生命、健康、家庭幸福、社會經濟、勞動力各種有形、無形效益而言，當列為重點政策項目。

#### 一、兒癌標準化診治策略

近三十年來，政府對兒童癌症的臨床治療研究並未特別投入經費，有關兒癌治療策略多由醫界或學術團體據國外發表的文獻加以改進，但缺乏標準化實驗室，無法採納國際最新的分子診斷，加上國內至今仍乏規劃完善的兒癌檢體庫，無法吸引創新研究能量，因此無力推動創新的兒癌新藥或新療法臨床試驗，更遑論與國際兒癌研究團隊進行合作交流。

#### 二、兒癌標準化分子診斷

兒癌治療策略與預後，如果能藉癌症分子診斷，讓醫師根據癌童治療後每一階段的血液中殘存癌細胞數量（MRD），採行標準化治療策略，並適時適度調整治療計畫，例如加重或減輕後續治療，不但可有效提高治癒率，減低併發症及死亡率，並可避免過度醫療，減少醫療浪費。

然而，目前兒童癌症分子診斷檢驗技術在國內並未建立統一標準，加上各醫院檢驗設備規格參差不齊，即便是針對相同的目標基因，各醫院技術、方法準確性不同，甚至可能出現不一致的診斷結果。由於癌童人數遠低於成人癌症，對於需要高技術性或高規格儀器的檢驗，建議最好建立中央標準檢驗實驗室，集中分析全國癌童檢體，將來兒癌治療策略上，方能以一致性檢驗結果，供醫師作為臨床治療依據，以避免資源浪費。

### 三、建立國內統一判讀兒童固態癌症病理診斷之機制

兒癌病理診斷為判定疾病分級重要依據之一，據以選擇後續治療策略與判斷預後。但，兒癌病理診斷與成人差異大，且各種兒童癌症的病理特徵大不相同，應由專精於判讀兒癌檢體的病理科醫師進行判讀，較為適當。況且，由於兒癌病例數有限，許多醫院此並無專門判讀兒癌檢體的病理科醫師。此外，在同一臨床試驗或診治方案中，也最好由同一病理科醫師判讀，以避免不同人判讀的誤差，造成臨床試驗或診治結果差異。

### 四、兒癌檢體庫

根據成人癌症經驗，人種不同，癌症也會表現不同的特異性，因而外國研究往往無法完全套用在國人身上。籲請建立我國兒癌檢體庫目的，在於有效收集並管理使用相同治療方案的病人檢體。相對於成人癌症，我國每年兒癌新生個案數量並不多，如能成立全國性檢體庫，規劃向各醫院統一收集，才能有足夠數量檢體，進行群體性科學研究；且其管理人力、物力需求並不高，不僅適合發展全國性檢體庫，並可作為其他成人癌症發展檢體庫之雛形；且由於這類檢體得之不易、極其珍貴，適合藉以開發臨床治療新藥或創新療法。

然而，檢體一旦進入檢體庫保存，便不能隨便丟棄，需編列固定維修人力及多年期經費，以保證檢體穩定收集與保存，並由兒癌或相關領域醫師及學者組成學術委員會，負責檢體申請案審查，並定期稽核檢體庫。因此，應由政府每年編列充足經費，才維持兒癌檢體庫基本運作。

### 五、兒癌臨床資料庫

電子化兒癌臨床資料庫可由各醫院直接將癌童個案資料即時上傳至臨床資料庫，並由資料中心統計員協助進行生物統計分析，所有數據可透過網路即時呈現，供主持人即時擷取最新臨床試驗資訊。另外，透過與檢體庫連結，研究者並可透過計畫書申請研究相關檢體，並可獲得檢體相關臨床資料，以協助我國兒癌特定病因之探究，未來將可擴大至兒童癌症預防、篩檢、檢測和治療等相關研究。

### 六、建立兒童癌症跨領域專家團隊

在施行兒癌精準醫療過程中，無論是檢體取得、病理分子診斷、甚至放射線造影或治療，

都需有不同領域的醫師參與，才能完整實現兒癌個人化醫療。故臨床上應號召、整合小兒血液腫瘤科、小兒腫瘤外科、放射治療與放射診斷科、病理科、臨床檢驗科等專家，透過多次專家會議，持續溝通、協調，以取得共識。在這整合過程中，可謂費時費力，需相關政策支持，並提供穩定、充足經費，方能破除各科別、甚至各醫院間隔閡，運作順利。

#### 七、兒童癌症治療後之醫療經濟學分析

藉由治療策略的改進，有效提升病患存活率後，藉由醫療經濟學分析，有助於了解精準醫學對於兒童癌症疾病成本負擔及醫療照顧費用，或是採行新治療方案的成本效益，以及癌童生活品質，進而提供相關數據，供政府作為醫療衛生決策參考。

#### 八、兒童癌症遺傳性基因檢測及家族性遺傳性基因檢測

研究發現，8.5%癌童帶有癌症傾向的基因突變，且至少有 60 個特定基因異常會引發特定的兒童癌症。此外，許多有家族遺傳傾向的癌症其發生原因係常帶有特殊異常基因，但不一定會在兒童時期發病，而是容易受到後天環境因素，如致癌物或病毒感染而誘發腫瘤生成。這類帶有家族性遺傳性異常基因的兒癌患者，醫師在首次問診時即應仔細詢問及記錄家族癌症史，才能評估是否需進行特定異常基因檢測。

### 貳、目標

為推動我國兒癌走向精準醫療政策，首要目標需組成跨領域兒癌專家團隊，整合、統一經國際認可的各種兒童癌症分子診斷，由中央標準化兒癌檢驗實驗室統一進行全國兒癌檢體分子診斷，以協助建立臨床標準診治策略；並進一步推動兒癌檢體庫及生物資料庫之建立及整合，透過醫療經濟學分析，評估實施精準醫療後對提升兒童癌症整體治療成效及醫療成本效益分析如何。

### 參、策略

#### 一、建立兒童癌症相關分子診斷法

##### (一) 分子或病理診斷

參考已獲國際臨床證實可用於疾病分型或與疾病預後極為重要分子標誌或基因病理或分子診斷法，以建立我國兒癌標準分子診斷法，並協助取得國際認證。進一步需分析國內兒癌之病理亞型、分子亞型或特殊基因異常，以釐清我國與華人或其他人種間差異性。

##### (二) 兒童癌症之微量殘餘癌細胞 (minimal residual disease, MRD) 檢測

建立兒童急性淋巴性白血病骨髓標準八色抗體染色法，用以偵測癌童骨髓中微量殘餘癌細胞量（minimal residual disease, MRD）。並建立 RT-PCR 即時定量神經母細胞瘤病人血液或骨髓中神經母細胞瘤特定基因 mRNA 組合 (NBL-mRNA)，用以評估微量殘存癌細胞量。

## 二、建立中央標準化兒癌檢驗實驗室

由於每年兒癌新生病例僅約 550 例，且每一個案分子診斷之檢驗多不需重複進行，故而應建立專業檢驗團隊，避免臨床資源浪費，並透過與各大醫學中心檢驗科人員討論，選擇專一性較高之檢驗法，推舉具專業檢驗與分析能力之檢驗科，成立中央標準化兒癌檢驗實驗室，接收全國各大醫學中心兒癌檢體進行檢驗，並提供獲國際認證之檢驗報告，供兒癌醫師在疾病分類及治療策略判斷上之參考依據。

## 三、建立國內標準兒童癌症病理診斷統一判讀

除了由各醫院於開刀後即時進行病理診斷外，並送另一份病理切片，交由對同一兒癌專精的病理科醫師統一判讀，送件與讀片相關費用則由政府提供經費補助，不但可減輕醫院病理判讀負擔，並可大大提高各臨床診治方案之病理判讀準確性，並提高治療成效。

## 四、建立兒癌臨床檢體庫及生物資料庫

國內目前已有國家衛生研究院（National Health Research Institutes、NHRI）成立的台灣肝癌網（Taiwan Liver Cancer Network），及中央研究院（Academia Sinica）成立的台灣人體生物資料庫（Taiwan Biobank）。兒癌檢體庫之建立，可參考此兩大生物資料庫經驗，著手規劃檢體收集的標準作業流程（SOP）與生物資料庫設立。未來兒癌檢體庫運作順利的話，將可開放國內研究單位申請兒癌檢體進行創新性研究。

## 五、進行兒童癌症治療後之醫療經濟學分析

以兒童急性白血病為目標進行醫療經濟學分析，藉由收集個案在疾病各個不同時程之醫療費用、病人財務負擔及健康生活品質資料，評估兒童急性淋巴性白血病病人從確定診斷起的長期照護成本及健康相關生活品質，並比較不同治療方案之成本效益。

## 六、推動 30 歲以下成人急性淋巴性白血病納入兒童急性淋巴性白血病之準診治方案

兒童急性淋巴性白血病執行標準診治方案的成效極佳，整體存活率大於八成，明顯優於成人急性淋巴性白血病。根據歐美研究，30 歲以下的成人急性淋巴性白血病，若依照兒童急性淋巴性白血病之標準診治方案治療，其治療成效優於使用成人急性淋巴性白血病之治療方案。

故建請推動 30 歲以下成人急性淋巴性白血病納入兒童急性淋巴性白血病之診治方案，以提昇我國成人白血病存活率。

#### 七、兒童癌症遺傳性基因檢測及家族性遺傳性基因檢測

針對帶有先天性致癌基因之兒癌患者，長期追蹤其併發第二癌症情形，並針對其家族進行遺傳檢測。醫師在對新確定診斷的兒癌患者首次問診時，應仔細詢問並記錄家族癌症史，以確認是否有不尋常的高癌症發生率或早發性癌症情況。若有此一情形，應對兒癌患者進行特定異常基因檢測；若確認帶有遺傳性異常基因，建議提供遺傳諮詢師和心理輔導員專業諮詢和輔導，並持續追蹤；由具備專業的遺傳諮詢師和心理輔導員輔導其家族對基因異常的個案生活及健康營養照顧，甚至針對該家族成員進行特定異常基因檢測，藉以對醫師和病患家屬建立健全的教育系統。針對這類已有研究顯示與遺傳性基因極相關的兒童癌症，政府應列為新生兒篩檢項目，早日對診斷出帶有異常基因之病童進行癌症監測。

### 肆、衡量指標

#### 一、中程指標（2022）

- (一) 建立兒童癌症相關標準化分子診斷法及進行病理診斷統一判讀，設置我國兒癌臨床檢體庫與標準分子診斷，成立中央化兒癌檢驗實驗室，鼓勵各醫院檢送兒癌檢體進行國際認證之分子診斷，以維持檢驗結果一致性。
- (二) 建立並串聯兒童醫學檢體庫及生物資料庫平台，整合兒童癌症、基因相關疾病與藥物基因體學相關檢體及臨床資訊。
- (三) 以兒童癌症治療之醫療經濟學分析評估兒癌病人診斷的醫療成本、長期照護成本及健康相關生活品質，並比較不同治療方案之成本效益。
- (四) 透過仔細問診及記錄家族癌症史，以評估新診斷的兒癌患者是否需接受特定異常基因檢測。針對帶有先天性致癌基因之兒癌患者進行第二癌症發生情形，並針對其家族進行輔導及遺傳檢測。

#### 二、長程指標（2030）

- (一) 在兒童癌症的臨床診斷、治療及追蹤上全面落實精準醫學，以提昇我國兒癌存活率。
- (二) 發展兒童癌症創新研究，與國際兒癌研究團隊交流、接軌。
- (三) 進行新生兒全面遺傳性異常基因篩檢。

## 第二節、基因相關疾病

### 壹、現況檢討

#### 一、精準醫療的發展背景

由於嶄新的基因體技術一再突破，加上各種「體學」(omics)充分發展，美國於2015年提出精準醫療計畫(Precision Medicine Initiative, PMI)，並進一步推動後續相關計畫，例如「國家癌症登月計劃」(National Cancer Moonshot Initiative)，儼然成為癌症防治焦點，並掀起精準醫療成為全球性新浪潮。2015年起美國投入2億1,500萬美金進行精準醫療研究，英國自2012年起投入三億英鎊進行十萬個基因體定序，法國則將投入6億7,000萬歐元進行罕見疾病、癌症及糖尿病研究；中國大陸非官方說法為投入92億美元，同樣用於癌症精準醫療。

#### 二、新型遺傳學在兒科醫學的應用

對兒童罕見遺傳疾病來說，分子診斷能縮短其診斷等待期，改善疾病管理，確保選擇生育的同時，也推動疾病再發風險的遺傳諮詢。這些具挑戰性的診斷成功與否，取決於罕見疾病相關基因與機制發展，因此更需要繼續研究發現更完整的疾病相關基因與變因。為了改善兒童遺傳醫學，我們必須實施次世代基因定序(NGS)技術來確認罕見疾病的潛在診斷、預防和治療機會，為兒科病童提供精準醫療。

#### 三、趨動精準醫學之科技發展

世界上有超過90%以上的定序數據是由Illumina SBS chemistry所產生的，此專有的可逆終端器(proprietary reversible terminator-based)方法能使數十億個DNA片段被大量平行測序，在併入DNA生長鏈時，也能檢測出單一個鹼基。新的定序平台能簡化操作，以減少人力，並根據需求將次世代基因定序(Next Generation Sequencing, NGS)技術應用於全基因組定序、有標的重新配置和轉錄子定序。

有鑑於基因組學的進步，收集不同目標族群的個人基因體序列，將變異基因序列依據頻率及與人類疾病關聯予以分類，對於現在社會來說將是一項重大的挑戰。英國有一進行中的計畫「英格蘭基因組學」(Genomics England)，是由許多機構支持的國家型規劃，旨在實現改善醫療健康照護、培訓和教育及促進產業發展等多項目標。

2003年完成人類基因體計畫(Human genome sequence, HGP)後，基因體序列技術已有顯著進步。依據參考的人類基因序列，製造大量的平行短序列片段(massive parallel short reads)，然後將這些序列與參考序列對準，這個過程稱為「製圖」(mapping)，以此進行個人全基因定序(personal genome sequencing)已然可行。測試基因與參考基因的序列差異製成表格，而這

些來自單一鹼基的代替、插入或刪除 (INDELs) 變異性，將可進一步分析其生物學的意義。大多數的變異是普遍，意即在很多個體上發生，除了少數例外，是不具功能性的；也就是說，這些變異並不會造成健康問題。有些變異序列相對來說罕見或是專屬於某些個體，且與疾病沒有關聯。

國內應運用先進的基因體技術，在臺灣地區架構並擘畫基因醫學 (genetic medicine) 藍圖，評估臺灣特有的科技與社會經濟環境，在有限資源下，觸及醫療照護的範疇。

基因體分析是發展基因醫學的基礎，如何降低成本，提昇數據分析能力與效率，是我國發展精準醫療關鍵所在。臺灣學界與業界雖有 NGS 儀器並提供服務，但屬中小型設備，目前國內並無從事族群基因體學 (population genomics) 研發所需的核心能力及產業規模；只能外送至韓國或大陸代工，或使用有限儀器，以高成本在臺灣自行操作，這兩種方式無論在時效或經濟規模上，皆無法滿足臺灣發展精準醫療的需求。建議臺灣可參考先進國家經驗，特別是英國及荷蘭運作模式，集中資源，以打造專業級基因體及資訊技術服務平台，讓各界能加以利用並發揮，以獲取整體最大利益。

## 一、 特殊篩檢

### (一) 聽力障礙

聽力障礙是兒童最常見的先天性疾病，根據統計，約 2% 新生兒出生時患有先天性雙耳中至重度聽障，其中三分之二為基因異常所引起的遺傳性聽障。

遺傳性聽障可再區分為合併其他全身症狀的症候群型 (Syndromic) 遺傳性聽障，以及只有聽覺障礙的非症候群型 (Non-syndromic) 遺傳性聽障，兩者約為三比七；其中，隱性遺傳佔了 75%，顯性遺傳佔了 15%，而性聯遺傳及母系粒線體遺傳只佔了不到 10%。目前已發現超過 100 個基因異常和遺傳性聽障有關，其中最常見的致聾基因有 GJB2、SLC26A4、粒線體 12S rRNA (MTRNR1) 三個基因。

三歲以前是兒童聽覺及語言發展最重要的時期，其中又以六個月大以前聽力最為關鍵；聽障嬰兒若能在出生三個月內診斷出來，六個月內開始配戴助聽器或人工電子耳等輔具，且同時接受聽語治療，將來可以達到接近正常的語言及身心發展，順利進入主流教育道路學習，免除特殊教育學習的辛苦與資源。我國自 2012 年 3 月開始由衛福部補助，進行全面新生兒聽力篩檢，目前篩檢率已達 98%。每年出生的新生兒中患先天性雙耳中至重度聽障比例約 2% 計算，每年約有 400~500 名雙側中重度聽障患兒誕生，估計 300~350 名為基因異常所引起。然新生兒聽力篩檢只能針對早發型聽障進行篩檢及診斷，對遲發型或藥物型遺傳性聽障或若干未篩出

的早發型遺傳性聽障仍有其限制。耳聾基因篩檢可以彌補傳統聽力檢查之不足，並可將聽力檢測及診斷提前至新生兒出生後一週內，除可提早確定診斷聽力障礙，研擬聽語復健計畫外，還可以針對藥物型基因性聽障及遲發型基因性聽障提早用藥並提供生活型態個人化諮詢及衛教，避免或延緩聽障發生。

兒童聽障的精準醫療首重診斷，初期目標以建立標準化聽障基因診斷流程為主；中期目標為根據基因檢查，制定個人化預防或延緩基因性聽障發生策略，例如藥物性粒線體 12S rRNA 基因的 m.1555A>G 突變或遲發性 SLC26A4 基因突變；長程目標，則以發展基因性聽損的治療為目標，包括基因治療、藥物治療或細胞治療。

### 1. 兒童感音型聽損的基因診斷及全面新生兒遺傳性聽障基因篩檢

聽障基因的檢測除了應用於兒童聽損診斷之外，對於聽障預防、治療、甚至優生保健均極為重要。如前所述，不管是粒線體突變引起的藥物型遺傳性聽障，或是部分遲發型遺傳性聽障，都可以經早期基因檢測加以預防或延緩發生。此外，聽障基因的檢測結果也可提供聽障治療規劃與療效評估。

經由聽障基因檢測，可以預測人工電子耳植入效果；對 *GJB2*、*SLC26A4* 及粒線體基因等致病機轉侷限於內耳耳蝸的基因變異，人工電子耳植入可預期成效較好，而 *PCDH15* 及 *DFNB59* 變異病患在植入後，可預見結果較差。衛福部已規劃全面放寬人工電子耳補助，聽障的兒童若能於電子耳植入前全面檢測聽障基因，便可達到植入的預期療效。

優生保健方面，由於基因變異引起的遺傳性聽障存在多種遺傳模式，包括顯性遺傳、隱性遺傳、性聯遺傳及粒線體之母系遺傳，因此新生兒基因診斷或篩檢可以推知其他母系家族成員或同代兒童發生聽障的潛在風險。父母親亦可經由產前基因診斷或胚胎著床前基因診斷，減少下一胎生下患病胎兒的風險。

基因檢測費用已日益降低，若倫理與道德因素可以克服，由政府負擔或補助，針對常見聽障基因進行新生兒聽力全面篩檢，並對未通過篩檢的患兒進行約 100 個致耳聾基因檢測，以及全外顯子 (whole exome) 或全基因組 (whole genome) 定序檢查，精準診斷遺傳性聽障應是值得政府努力的方向。

### 2. 建立全國性聽障基因資料庫

搜集遺傳性聽障病患及家族體系基因資料，建立全國性聽障基因資料庫，亦可提供聽障精準醫療的規劃與療效評估。

### 3. 遺傳型聽障的治療

目前對兒童聽障病患的治療與復健，助聽器和人工電子耳仍是首選。對於輕度至中度聽障，助聽器可放大外來聲音，為輔具首選。而對重度聽障，大部分病患由於內耳毛細胞及相關聽神經已發生病變，故需進行人工電子耳或聽覺腦幹植入，其效果仍有許多限制。

隨著基因醫學進步，以往視為原因不明的兒童感音性聽障，已經從基因分子診斷時代即將進入基因治療時代。目前已有多篇研究證實，以腺病毒或腺相關病毒為載體的基因增補 (gene augmentation)、及以 CRISPR-Cas9 進行的基因體編輯 (genome editing)，可以用來治療基因變異小鼠，讓以單基因變異為主的遺傳性聽障成為基因治療的熱門研究領域。未來政府大力推動生技相關產業之餘，應以經費獎助國內相關研究，並以更具彈性的法規，以利推動結合基因診斷及基因治療的遺傳性聽障之精準醫療。

## (二) 心臟疾病

先天性心臟病 (congenital heart diseases, CHD) 是新生兒最常見的先天異常，發生率約 2%~3% 左右，也是除了傳染病以外，造成一歲以內嬰兒死亡最主要的疾病。先天性心臟病種類多樣，從相當嚴重的結構異常，如法洛氏四合症 (Tetralogy of the Fallot)，到徵狀輕微的變異，如主動脈瓣二葉畸形 (bicuspid aortic valve) 都有。除了導致新生兒死亡外，先天性心臟病也會造成病患終身的影響，除心臟以外，其他器官系統也會有高比率的共病症。

造成先天性心臟病的原因過去認為包含遺傳與環境因素，但許多基因研究和流行病學調查都指出，遺傳基因異常是造成先天性心臟病最主要的病因。罹患先天性心臟病的新生兒大部分只有心臟問題，不會伴隨其他器官異常；但仍有約 25~40% 患者會有其他先天異常，屬於某種特定的症候群疾病。另外，許多常見的染色體異常疾病常伴隨有先天性心臟病，如唐氏症 (Trisomy 21) 約 50% 患者有先天性心臟病；而愛德華氏症 (Trisomy 18) 幾乎都有中隔缺損的先天性心臟病；透納氏症 (Turner syndrome) 則約三分之一患者會有先天性心臟病。這些疾病通常可利用傳統染色體色帶分析法，偵測出其染色體異常。而有些症候群疾病屬於所謂「微缺失」(microdeletion) 或「微擴增症候群」(microduplication)，也常伴隨先天性心臟病。如威廉氏症候群 (Williams syndrome, 又稱為 Williams-Beuren syndrome, WBS)，發生率約 7,500~20,000 之一，臺灣發生率則仍乏資料提供。

威廉斯症候群主要的基因缺陷是成對的七號染色體中的一條染色體其 7q11.23 區域的缺失 (deletion) 所造成；主要臨床症狀有血管狹窄 (vascular stenosis)，最常見是上主動脈瓣膜位主動脈狹窄 (supravalvular aortic stenosis, SVAS)、脆弱的結締組織、特殊的臉型，身材矮小和智能不足，約 75% 威廉斯症有心血管疾病。另一常見的 22q11.2 微缺失症候群，發生率

估計約 2,000~7,000 分之一。約有 70~80% 染色體 22q11.2 缺失症候群患者會有先天性心臟異常，特別是具有心臟出口端通道異常—椎幹心臟缺損 (conotruncal malformation)。這些染色體微缺失的異常，通常無法利用傳統染色體色帶分析法偵測出來，必須以特定 DNA 探針，利用螢光原位雜合法 (Fluorescence in situ hybridization, FISH) 來偵測；FISH 是一有效偵測先天性心臟病染色體異常的方法。1998 年 Fokstuen S 等學者利用 FISH 方法偵測 59 名單純先天心臟異常患者和 51 名具有其他異常之先天心臟異常患者，在九位具有其他異常之先天心臟異常患者發現染色體 22q11.2 缺失，發生率約為 17.6%，單純先天心臟異常患者患者並無發現具有染色體 22q11.2 缺失。Wozniak A 等學者也發現，約 14.94% 具有至少一種 22q11.2 缺失症候群特徵的先天心臟異常患者，可以偵測到 22q11.2 的缺失。丹麥學者則利用 MLPA 方法和新生兒篩檢血片進行大規模的研究，發現具有先天性心血管異常 (cardiovascular malformations) 新生兒，2,478 位患者中，46 位 (1.9%) 帶有 22q11.2 缺失。然而造成先天心臟異常的原因中，更多的是和單基因變異有關。有些會伴隨特定的症候群出現，有些則是單純造成心臟異常；例如威廉氏症候群的心臟異常就和 ELN 基因有關，ELN 會產生彈性蛋白 (elastin)，ELN 基因的破壞是導致一家族性上主動脈瓣膜位主動脈狹窄 (supravalvular aortic stenosis, SVAS) 的原因；染色體 22q11.2 缺失症候群缺失段落中 TBX1 基因，則和心臟發育有極大關係，是造成椎幹心臟缺損的主因。其他如馬凡症候群 (Marfan syndrome) 的 Fibrillin 1 (FBN1) 基因，Holt-Oram syndrome 的 TBX5 基因，Alagille syndrome 的 JAG1 基因，這些單基因異常除了造成各種特異或非特異先天性心臟病外，也伴隨其他組織器官的異常。單純造成心臟的異常的基因，目前已知的則有 NKX2.5 基因異常，會導致心房中隔缺損和房室間傳導障礙 (atrial septal defects with atrioventricular conduction delay)；GATA4 基因則會導致單純心房中隔缺損，Myosin heavy chain 6 (MYH6) 異常也會造成心房中隔缺損，NOTCH1 基因則和主動脈瓣膜異常有關。

先天性心臟病 (CHD) 是新生兒重要的先天性異常，也是最常見的先天缺陷，活產嬰兒發生率約為 1%。最近動物研究確定作用於肌細胞特化、分化或心臟形態發生的發展階段的關鍵分子。使用全基因組分析 (genome-wide analyses) 檢測罕見的孟德爾先天性心臟病家族，再針對 CHD 世代進行候選基因的序列分析，這項研究已經發現了高度外顯性 (highly penetrant) 的疾病基因突變，同時提供了三點值得注意的見解：1. 人類先天性心臟病突變會影響編排心臟發育的一組異質分子；2. 這些突變通常會造成基因或蛋白質劑量改變；3. 相同的致病性突變可能導致各種不同的畸形；這意味著有更高階的交互作用去解釋特定 CHD 的表現

型。為了加速發現 CHD 遺傳原因，必須具備結合單一核苷酸多型性陣列 (SNP arrays)、次世代基因序列 (NGS) 和拷貝數變異 (CNVs) 等基因技術的平台。

來自 CHD 基因研究的新發現，讓我們對心臟發展有了進一步了解，並為 CHD 的臨床照護提供了堅強基礎。隨著 CHD 醫學與手術進步，罹患先天性心臟病的成人存活數比兒童更多；因此，提供病人與家屬臨床基因評估是重要的，包含單基因或複雜的遺傳機制。

### 1. 先天性心臟病遺傳學最先進的理解

目前已知造成 CHD 的遺傳因素可分為四類，包含大量且異質之基因組的廣泛基因序列改變。過去了解源自 CHD 非整倍體 (aneuploidies)，最近發現，有一個拷貝數變異 (copy number variation, CNV) 分類正在增加中，即是特徵明確的刪除 (deletion)，例如 del22q11 基因。有鑒於大量基因都與 aneuploidies 和 CNVs 有關，確認和特殊疾病相關的基因，更是一大挑戰。

此外，遺傳性先天性心臟病已可經由傳統基因方法鑑定出來，像是連鎖與關聯分析 (linkage and association study)；這些連鎖研究關注的基因突變，包括心臟轉錄因子如 NKX2.5 和 GATA4，和訊息分子 (signaling molecules) 及細胞結構組成，像是 NOTCH1 和 JAG1。透過次世代基因序列的關鍵性進步，我們對於 CHD 生物學的瞭解在過去十年間快速進展；約 10% CHD 導因於新發生突變 (de novo mutation)，而與心臟以外的表現或神經發展遲緩 (neurodevelopmental delay, NDD) 相關的 CHD 分類則增加至 20% 以上。多數 CHD 是偶發性的，不會影響家族成員，除了 20% 由 CNVs 和單核苷酸變體 (SNVs) 新突變所造成的 CHD 外，有些 CHD 可能次發於複雜的遺傳。

### 2. 遺傳學對於先天性心臟病的臨床影響

遺傳學已成為 CHD 病人標準化照護一部分，必須加以考量；首先，要能使用特定的檢測，如染色體微陣列、核型、標的定序、外顯子組 (exome) 或是基因定序，針對特定病患量身訂做，考量 CHD 類型、是否存在心臟以外異常；其次，CHD 的遺傳檢測結果應可影響疾病管理並有助於改善預後；第三，當某個 CHD 遺傳因素被確認出來，有必要讓其他家屬瞭解有關 CHD 再發生的機率。

### 3. 先天性心臟病的基因檢測

遺傳諮詢應用於 CHD 病人照護範圍已經擴大，增加風險統一分級、建立預後和家屬諮詢，然而，在檢測的類別、特定的臨床適應症或檢測結果的判讀方面仍未建立共識。最常使用於 CHD 的臨床遺傳檢測是核型、染色體微陣列、有標的螢光原位雜合技術

(FISH)、directed panel sequencing，和近期全外顯子定序 (WES) 和全基因體定序 (WGS)。

#### 4. 先天性心臟病面臨的挑戰

與 CHD 相關的最大影響為神經發育異常，影響 10%病人和 50%嚴重先天性心臟病病人；且越來越多 CHD 病人可以存活至生育年齡，也就是患有 CHD 的成人族群持續增加中。

### (三) 神經肌肉疾病

神經肌肉疾病 (neuromuscular diseases; NMD) 為一群異質性疾病的統稱，主要包含下運動神經元、周邊神經、神經肌肉接合處及原發性肌肉疾患。此類疾患大部分是遺傳性退化性疾病，也是發生率極低的罕見疾病，目前世界上已有超過 761 個 NMD 的表現型與超過 406 個 NMD 基因型。國內已公告的 206 種罕見疾病中，NMD 只占 26 種 (26/206, 12.7%)，根據 Norwood 等人在英國北部詳細追蹤調查 37 個 NMD 表現型及其基因型，顯示 NMD 盛行率為每十萬人有 37 人，亦即 2,703 分之一 ( $37.0/100,000=1/2,703$ )，高於我們臨床所見，因此，NMD 在臺灣應有長期被低估或未被診斷的可能。

根據我國罕見疾病及藥物審議委員會公告，該疾病盛行率以萬分之一 (1/10,000) 以下為基本標準；106 年 4 月衛生福利部國民健康署公告的 216 種罕見疾病。

神經肌肉疾病患者的臨床表徵多以肌無力、反射減弱或消失、體適能狀態落後等臨床表徵呈現，即使上述疾病已被公告為罕見疾病，臨床上個案面臨疾病診斷時，若臨床表徵不具特異性，其確立診斷、及時治療仍為臨床一大挑戰，更遑論不在上述罕見疾病的 NMD，其確立診斷更為艱難。臨床上眾多患者暨家長奔波於各大醫院間，一心想獲得明確診斷，再據以討論治療可能性、預後及遺傳諮詢。

#### 1. 目前臨床上 NMD 病患診斷流程分別為：

##### (1) 家族史

NMD 多為遺傳性退化性疾病，因此，家族史資料的完整收集，有助於臨床醫師鑑別診斷。

##### (2) 疾病發展史

已知的 NMD 臨床表現型有 761 種，但臨床表徵時有類似，因此，詳細的病程發展亦是協助醫師鑑別診斷的重要因子。

##### (3) 理學檢查

NMD 病患多有肌肉無力、萎縮、異常肥大、關節變形與攣縮等問題，但其成因與臨床表徵仍有其特異性，臨床醫師觀察病患的外觀體態、臉部表情、肌力、反射等症狀，皆可提供確立診斷的明確方向。

#### (4)實驗室檢查

A. 血液學、生化學及代謝產物檢驗：肌氨酸激酶（Creatine kinase, CK）是評估神經肌肉疾病最有效的血液檢查，從臨床可以觀察到病患肌肉損傷及再生過程中，血中 CK 上升的情形；肝功能檢測亦可指引臨床醫師明確的診斷方向。此外，血液學檢測亦可發現發炎性肌肉疾病及一些免疫失調疾病，因此有其無可取代的重要性。

B. 肌電圖、神經傳導及其他神經生理檢查：

臨床上透過肌電圖、神經傳導及其他神經生理檢查等項目，皆有助於臨床醫師瞭解 NMD 病患神經肌肉交接處的傳導及傳導速度等資訊，進而瞭解其疾病影響範圍及嚴重程度。

C. 肌肉切片：

肌肉切片目前仍為臨床確診的重要依據，透過免疫組織化學染色法，可使臨床確診更為精準。

D. 肌肉影像檢查：

透過電腦斷層及核磁共振造影的影像呈現，可以說明病患肌肉萎縮、受損程度及是否有特別徵象，進而作為肌肉疾病診斷的輔助工具。

E. 基因檢測：

近年來分子遺傳學有很大進展，許多疾病的致病基因亦已解碼，帶領我們進入遺傳疾病診斷的新時代；基因診斷不僅有助於致病機轉的認識與瞭解，這些新知也從而使得 NMD 罕見疾病的治療不再遙不可及。以脊髓肌肉萎縮症（spinal muscular atrophy, SMA）為例：透過對致病基因的瞭解，RNA 治療及小分子治療機轉等原理已被應用於新藥開發，為罕病治療帶來新的曙光。nusinersen 已在 2016 年 12 月 23 日經美國 FDA 核准為 SMA 治療新藥，歐盟亦於 2017 年 6 月 1 日核准 nusinersen 為 SMA 治療新藥，可見基因檢測是 NMD 疾病診斷的利器，也開啟了新藥研發和罕病治療的新時代。

2.目前臨床上 NMD 以治療面向亦可做以下區分：

- (1) 可治療之肌肉疾病，例如：先天性重症肌無力症候群（Congenital myasthenic syndrome）、晚發性第二型戊二酸尿症（Late-onset Glutaric aciduria type 2）、SMA 等。
- (2) 可提昇神經肌肉疾病的照顧品質，例如：裘馨氏肌肉失養症、Nemaline 線狀肌肉病變、Schwartz Jampel 氏症候群、肌肉強直症、面肩胛肱肌失養症、肌小管病變等 NMD。臨床上已建立跨領域整合照顧的標準指引，可藉此提高 NMD 患者生活品質及存活率。

3. NMD 病患唯有即早確立診斷，方能及時提供妥適的醫療照護，以得到良好預後或減緩疾病惡化。此外，NMD 為退化性疾病，大部分患者在嬰幼兒、兒童期或青春期即開始出現症狀，若干年後，隨著臨床症狀進行，進而會出現以下問題：

- (1) 嚴重肌無力，喪失行走及生活自理能力，日常生活起居需專人照顧。
- (2) 容易呼吸道感染、住院率增加併呼吸肌衰竭，此類嚴重病患常需終生仰賴呼吸器及咳痰機維生。
- (3) 常合併咀嚼及吞嚥困難，此類病患大多需要鼻胃管或胃造口灌食，需提供食物暨營養諮詢。
- (4) 容易合併關節攣縮與脊柱變形，病患需仰賴多種生活輔具或接受手術矯正。
- (5) 有些個案如裘馨氏肌失養症常合併心肌病變，需長期接受藥物治療。
- (6) 因行動障礙需提供各種行動輔具，以利長期照護。
- (7) 常因合併多重障礙，需提供 NMD 患者暨家人就醫、就學、就業、居家照護、社會參與及心理支持。

NMD 患者本身及家屬因這些問題會常態性地反覆發生，對其身心狀況、經濟負擔都是長期的嚴峻挑戰。

近年來，國際越來越重視罹患 NMD 罕見疾病的病人，眾多新藥開發及人體臨床試驗正如火如荼進行，例：TREAT-NMD (<http://www.treat-nmd.eu/>)，NeurOmics (<http://rd-neuromics.eu/>)，RD-Connect (<http://rd-connect.eu/>)等組織已積極運作多年，從臨床及基礎研究到新藥開發等不同面向整合資源，並執行研究計畫，迄今已成功建構病人、臨床醫師、研究者、甚至生技製藥公司交流平台，建置各種生物資料庫，制定多種疾病的標準照護指引，並在國際期刊發表了許多重要的基礎研究成果。以上種種成果已實際嘉惠 NMD 病友家庭。

目前臨床上癌症治療需先確立精準診斷，才能深入完成個人化藥物基因檢測，再給予療程；同理，應用於罕見疾病的精準醫療，也以確立精準診斷為前提，才可能提供精準治療與照顧。

#### （四）發展遲緩

發展遲緩（developmental delay, DD）與智能發展障礙（intellectual disability, ID）是兒童發展醫療照護的重要議題。發展遲緩（DD）是指未滿六歲兒童在生長與成熟過程中，出現發展速率緩慢或順序異常現象；這些異常包括認知發展、生理發展、語言及溝通發展、心理社會發展或生活自理等方面。而所謂整體發展遲緩（global developmental delay, GDD）指的是在某項能力發展遲緩了 25% 或是二項或以上發展項目出現六個月的遲緩。而依據衛生福利部「兒童及少年福利與權益保障法」施行細則第九條定義，發展遲緩兒童為在認知發展、生理發展、語言及溝通發展、心理社會發展或生活自理技能等方面，有疑似異常或可預期有發展異常情形，並經衛生主管機關認可之醫院評估確認，發給證明之兒童。發展遲緩兒童盛行率約在 6~8%，以台灣 0~6 歲人口約 140 萬人，推估全臺遲緩人口約八萬多人。

智能發展障礙（ID），根據世界衛生組織（WHO）定義為：對新訊息或複雜訊息的瞭解或是對新技能的學習與運用能力明顯不足」。而美國智能與發展障礙協會（The American Association of Intellectual and Developmental Disability）則定義為「18 歲前，在心智機能與適應行為上，包含日常社交與實用技能之能力明顯受到限制。臨床上對智能發展障礙的診斷條件有三：第一為智商（IQ）小於 70，第二為兩種或以上的適應行為能力受限，第三是發生於 18 歲前。一般則常用 IQ 小於 70 來劃分，並進一步區分為嚴重智能發展障礙（IQ<50）和輕度智能發展障礙（IQ 50~70），通常會伴隨著癲癇、神經系統與行為問題，盛行率約 2%~3% 左右。幼年時的智能發展障礙通常依據動作、認知與說話能力等具有明顯的發展遲緩現象來診斷。

國內從 90 年代開始逐步建立發展遲緩兒童早期療育與評估中心，相關醫療資源投入甚多，對發展遲緩兒童的醫療照護也提升不少。然而，從第一線作業面來看，大部分早期療育評估中心主要不足之處在於，對診斷為發展遲緩或智能發展障礙個案，缺乏正確的病因學診斷，特別是相關遺傳基因檢測。這些被通報為發展遲緩或智能發展障礙兒童，絕大部分確切原因都寫上「原因不明」，也未進行任何基因或染色體異常檢測。究其原因，可能是沒有後送的實驗室支援、臨床表徵不明顯、不知該做何種檢測、對現今檢測工具不清楚、大部分遺傳基因檢測都是自費項目，健保補助較少，家屬也不願意做。

造成發展遲緩的原因有很多，可能是產前因素所造成的生理、器官異常，如先天性染色體或基因異常、先天性內分泌代謝疾病等，或是營養、藥物、環境污染、母親抽菸、酗酒等；也

可能是週產期因素如早產、缺氧、出生體重不足、顱內出血、高黃膽、感染症，或是產後受到腦部及各器官傷害；也可以是心理社會環境的因素，如接受隔代教養或經濟弱勢兒童容易出現發展遲緩現象。若能正確診斷，找出真正病因，對於發展遲緩兒童的治癒及預後將有相當大的幫助。

經過多年來的發展，各方轉介疑似發展遲緩兒童到診評估數與確診遲緩人數逐年增加，目前每年約八千個確診個案。然而，經 20 多年來發展，我國早期療育系統呈現許多問題，亟待改善；例如大部分發展評估中心都無法執行病因檢測，使大部分發展遲緩原因不明，特別是遺傳基因檢測，一些在國外已普遍應用來偵測發展遲緩病因的新遺傳基因診斷工具，國內使用率仍偏低。

我國對於發展遲緩兒童的關注與醫療照護始於 1990 年代初期，國民健康局自 2010 年起，在全國廣設兒童發展聯合評估中心，包括小兒神經科、小兒復健科、小兒心智科、職能治療師、語言治療師、物理治療師、臨床心理師、聽力師、社工師等，以跨專業團隊方式提供疑似發展遲緩兒童評估。根據歐美先進國家多年經驗及研究顯示，早期療育不但可減少社會成本，也減少未來醫療成本、教育成本及機構成本，同時也可提升未來社會公民素質。

發展遲緩與智能發展障礙的原因雖然多樣，但遺傳基因的異常通常扮演重要角色；是否為基因異常導致的發展遲緩，也通常是個案家屬所關心的，特別是家族中有多個發展遲緩兒童時，父母親更關心是否基因異常所造成。

過去評估中心第一線使用的遺傳檢測工具是染色體色帶分析，但解析度過低，檢出率極低。隨著生醫科技進步，高解析度的染色體晶片取代傳統染色體分析，使染色體異常檢出率從 3~5% 提升到 20~30%；再加上使用次世代基因定序分析 (NGS)，整體異常檢出率更可提升到 50~60%。有了正確的病因診斷，不僅使得醫療照護從症狀治療和一般復健，進展到可依病因量身訂做，實現個人化醫療目的；同時，也可提供正確遺傳諮詢，供未來進行精準的產前診斷檢測，甚至找出治癒的方法。

## 貳、 目標

人類的健康和疾病均會受到基因與環境因素影響，傳統上，遺傳疾病可分為染色體、單一基因和多重基因疾病；本報告特別著重單一基因疾病，因為基因對疾病致病機制的影響是顯著的；突變與臨床表現的直接關聯，有利於 DNA 診斷。有鑑於基因體定序科技之快速進展，全基因體定序 (whole-genome sequencing, WGS) 將會更加普遍，台灣的檢測費用也可望於 2020

年降至 2-3 萬元台幣左右。高效率、低成本的 WGS 檢測將開啟個人化醫療與群體健康照護的新紀元。過去以單一基因做為分析基礎之思維將會有所改變，基因套組 (gene panels) 或甚至全基因體定序即將成為檢測之主要方法。我們在中程 (目前- 2022) 的發展上是以基因套組 (gene panels) 為主，全基因體定序為輔的規劃，長程 (2023- 2030) 的發展則以全基因體定序做為基因檢測的基礎。以下根據上述四種疾病分述其目的：

#### 一、聽力篩檢：

- (一) 針對聽損兒童進行完整的基因檢測。
- (二) 建立全國性聽障基因資料庫。
- (三) 研發治療遺傳型聽障的方法。

#### 二、心臟疾病

- (一) 針對先天性心臟疾病開發基因檢測套件組。
- (二) 建立全國性先天性心臟疾病資料庫。

#### 三、神經肌肉疾病

- (一) 針對神經肌肉疾病之不同臨床分類建立分子與基因診斷流程。
- (二) 建立全國性轉診制度。
- (三) 建立亞洲人種之神經肌肉疾病資料庫

#### 四、發展遲緩

- (一) 建立整體發展遲緩與智能發展障礙兒童精準基因檢測的解決方案。
- (二) 建立整體發展遲緩與智能發展障礙兒童基因檢測，從評估中心到檢測中心檢體後送流程，以提供後續公衛任務參考。

### 參、策略

- 一、結合政府與民間力量，建立遺傳疾病之全國性轉診制度與基因資料庫。
- 二、以公部門的資源研發有效方法，找出可治療的疾病與基因標的，裨建立個人化精準醫療照護。
- 三、協助本土生技公司開發基因檢測產品或服務，促進生醫產業發展。
- 四、加強跨領域的基因體學研究，促進新型基因治療方法之研發。

## 肆、 衡量指標

### 一、 中程指標（2022）

- (一) 就以上四類重點方向（聽力障礙、心臟疾病、神經肌肉疾病、發展遲緩）達到以下目標：
1. 開發適用於國人之基因檢測套件組
  2. 兒童接受完整基因檢測比例提升至 75%。
  3. 轉診比例達 40%
- (二) 就以上四類重點方向（聽力障礙、心臟疾病、神經肌肉疾病、發展遲緩）建立全國性基因資料庫。
- (三) 就以上四類重點方向（聽力障礙、心臟疾病、神經肌肉疾病、發展遲緩）建立區域性支援中心。

### 二、 長程指標（2030）

- (一) 全基因體定序成為基因檢測的基礎，80%以上之國民於 20 歲之前已經接受全基因體序列分析。
- (二) 以全基因體序列為基礎，就以上四類重點方向（聽力障礙、心臟疾病、神經肌肉疾病、發展遲緩）進行分析。兒童接受完整基因檢測比例提升至 90%。
- (三) 針對不同類型之疾病類型開發以基因為基礎之治療方案。
- (四) 為遺傳性疾病之病患及家屬提供社會支援與福利補助。

### 第三節、母嬰成對追蹤

#### 壹、現況檢討

兒童是國家競爭力和生產力的基礎，新生兒健康更是懷孕結果的重要指標；越來越多研究證據顯示，孕期健康與子宮內環境和高風險的出生結果有關，不僅增加孩子在生命過程中的疾病易感性，若考量與遺傳易感性相互作用或修飾，可能導致疾病的發生更為複雜。迄今沒有一單獨的因素來預測高危妊娠和/或早產兒相關罹病率。隨著多體學技術進步，應用精準醫療觀念辨識各種基因和非基因因子，將使疾病預防和治療變得可行。

對於非傳染性、非單一基因的疾病，尤其是致病機轉來自多重危險因子，單靠傳統醫療方法如病史、生化檢測、生物標誌物和影像學檢查有所不足；精準醫療概念是納入個人化基因、蛋白質或代謝物檢測，綜合環境因子及生活習慣等資料，規劃疾病預防、診斷與治療，以達到最佳化的醫療。

子癲前症是已開發國家產婦死亡的第二常見直接原因，可能導致死胎、胎兒生長遲滯或早產等新生兒併發症，甚至增加數倍以上周產期死亡率；其發生率約占懷孕的 5%，與胎盤功能不良有關，臨床上以尿蛋白、高血壓等症狀來表現。近年來的研究顯示，第一妊娠週期多種參數的綜合評估，包括孕婦的平均動脈壓（mean arterial pressure, MAP）、血清妊娠相關血漿蛋白-A（pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A）、胎盤生長因子(placental growth factor, PIGF) 和子宮動脈搏動指數（pulsatility index, PI）等，用於早期預測，或規畫使用低劑量阿斯匹林以降低子癲前症的風險。然而，美國婦產科醫學會專家對此建議仍持保留態度。如何強化科學證據、整合多面向危險因子、精進個人化診斷，實刻不容緩。

儘管周產期的照護與日精進，臺灣早產兒年盛行率仍維持在 8~10% 左右，其中出生體重低於 1,500 公克早產兒約佔活產嬰兒的 0.8%，卻占了臺灣周產期死亡（perinatal death）一半以上。早產兒相關併發症如呼吸窘迫症候群、開放性動脈導管、腦室內出血、壞死性腸炎、慢性肺病等，不僅和死亡率息息相關，更影響存活嬰兒的長期健康，增加醫療支出及社會教育和家庭負擔。研究顯示，胎兒時期的健康狀況和成人期罹病風險有關，進一步來說，孕婦的壓力、飲食、環境污染物暴露，塑造了胎兒環境，影響 DNA 甲基化、腸道微生物菌落，進而導致不同疾病易感性。若以生命歷程的觀點，越早期介入或打斷疾病風險的連鎖反應，越能減少疾病或失能，讓生命得到最佳發展的機會。

美國嬰兒基因序列計畫（The BabySeq Project）是第一個隨機的臨床試驗，探討健康和生病的新生兒進行基因組測序（genome sequencing）優缺點，如何兼顧早期篩檢及介入、父母養育態度、新生兒人權，都是很大的挑戰。相對應的診療行為改變或是巨量訊息的處理，醫療人員也需從教育、工作團隊及醫療給付等多面向著手。另一方面，加拿大 SickKids 兒童醫院

成立基因門診(Genomic Clinic)，針對除傳統醫療無法診斷的兒童疑難雜症，利用全基因序列、多體學分析，嘗試找出可能的病因和治療方向。推動精準醫療應用，以促進婦幼健康，已然是未來發展趨勢。

## 貳、目標

藉由精準醫療之概念與應用，以婦幼健康為主軸，推動我國婦幼生物資料庫、精準醫療研究及國家級兒童重難症兒童醫院。

## 參、策略

一、建置以婦幼為主的生物資料庫，以建立臺灣常模。

母嬰成對各項生物標記的長期追蹤可建立由懷孕到小孩成長過程中，包括環境變遷、微生物、藥物與食物等等對身心健康、生病與否的種種影響之因果關係的各種因素紀錄。我們若收集臺灣地區成對母嬰至一定數目，必然會有相當發現，至少可以建立臺灣常模，做為日後比較基準。

二、推動以婦幼健康為主軸的精準醫療研究，並落實成果轉譯。

奠基於上述生物標記的長期追蹤；首先，需做大數據分析，分析結果可做臨床轉譯應用，至少可留下參考數據。以瞭解腸道微生物菌叢與維生素或礦物質攝取量關係為例，接下來便可研究維生素或礦物質攝取量與各疾病關係，如此環環相扣，當可能建立精準醫療模式。

三、責成國家級兒童醫院針對兒童重難症，協助發展個人化診斷治療服務。

本諸前述精準醫療模式，可以套入兒童重難症計算，對於兒童癌症、先天性心臟病、基因缺陷等問題，尋找其發病前及發病後各項生物標記，比對常模，探討可能的治療與預防方向。

## 肆、衡量指標

一、中程指標（2022）

（一）建立母嬰成對各項生物標記長期追蹤的生物資料庫，視預算規模收錄受試者，三年內至少收到 100 對。

（二）分析包括腸道菌相、血液生化營養、外在環境毒素及個人基因型常模。

（三）長期追蹤早產兒各項生物標記，建立與預後關係。

二、長程指標（2030）

（一）建立大數據分析模式。

（二）至少找到一種疾病與生物標記的關係。

## 第四節、藥物基因體學

### 壹、現況檢討

藥物基因組學是藉由基因組學 (omics) 的研究精準測定，可能影響藥物反應的基因變異型，進而發展個人化策略，以提高療效並促使用藥安全。個體對藥物的反應差異，受到基因變異型影響，可分為兩種類型：遺傳 (先天) 變異型，例如生殖細胞的基因變異型，和後天變異型如體細胞突變。生殖細胞的變異型基因負責藥物代謝酶、藥物轉運、藥物靶標 (ADME) 和人類白血球抗原 (HLA) 編碼，可能會影響個體對藥物的反應；體細胞的基因變異經常與癌症的發生或進展有關，並影響攜帶特定基因突變之腫瘤藥物反應，即所謂標靶治療。由於基因變異型對藥物反應的影響，如何使用正確藥物和正確劑量，給予正確病人，是精準醫療時代的主要目標。

大規模全基因組關聯研究 (GWAS) 和小規模使用候選基因方法的研究，已應用藥物代謝酶、藥物轉運、藥物受體和人類白血球抗原 (HLA) 等基因研究，有助於瞭解藥物的不良反應 (ADR) 及藥物療效機制。基於這些研究，美國食品與藥物管理局 (FDA) 對上百個已批准的藥物重新標記其基因資訊；對於臨床指引有效的基因生物標記物之清單，可在 FDA 網站上查詢，標題是「藥物標籤的藥物基因組生物標誌物表」(Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug labels) (<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>)。

一些已應用於醫療處置的生物標記物，包括在臺灣發現的三個生物標記物(VKORC1 應用於 warfarin 的靈敏度，HLA-B\*15:02 應用於 carbamazepine 引起的史蒂芬—強森症候群 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) 和 HLA-B\*58:01 與 allopurinol 引起的嚴重皮膚不良反應 (severe cutaneous adverse reactions)。

這些生物標記物是基於明確定義的基因變異型，可經由他人複製並具有高預測價值 (具高陰性預測值或高陽性預測值或兩者兼具)，且這些試驗還具有高敏感度和特異性。有些檢驗已經通過前瞻性臨床試驗的驗證，並已在日常醫療處置中實踐，例如 HLA-B \*15:02 的篩檢，可預防 carbamazepine 引起的史蒂芬—強森症候群；HLA-B\*58:01 的篩檢可預防 allopurinol 引起的嚴重皮膚不良反應。臨床藥物基因組學實施聯盟 (The Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium) 針對其中許多檢驗提供臨床準則，以調整劑量和選擇替代藥物，例如 codeine、warfarin、allopurinol and carbamazepine。

臺灣是世界上首一實施 HLA-B \*15:02 篩選，以預防 carbamazepine 引起的史蒂芬—強森

症候群的國家。從 2010 年起全民健康保險給付這項檢驗，之後 carbamazepine 引起的史蒂芬－強森症候群在臺發生率即大幅度降低。Carbamazepine-SJS 曾經是導致史蒂芬－強森症候群 SJS 的罪魁禍首，現在已降至列表中的第八位。另一方面，allopurinol 則列為不良藥物反應的榜首，HLA-B\*58:01 篩檢 allopurinol 引起的嚴重皮膚不良反應，相似於 HLA-B\*15:02 篩檢 carbamazepine 引起的史蒂芬－強森症候群；這兩項檢驗都具有高度敏感度和特異性，且均通過前瞻性臨床試驗，證實可預防藥物毒性。儘管藥物經濟學分析指出，該檢驗符合成本效益，並可節省政府支出；惜由於預算有限，中央健保署並未將該檢驗納入給付。

由於缺乏以兒童族群為對象的人體試驗研究結果，正確藥物及劑量選擇如何應用在在兒童身上，臨床上一直存在很大的盲點，因此，兒童較容易發生用藥不當或藥物不良反應狀況。英國統計資料顯示，16 歲以下兒童發生藥物不良反應機率为 2.9%，其中 48% 為惡性腫瘤的治療藥物所引起。美國食品藥物管理局（FDA）報告指出，18 歲以下兒童在 2008～2012 年有高達 45,610 個發生藥物不良反應案例，其中 64% 受到嚴重傷害，超過一半案例年齡在四歲以下。我國高雄醫學大學統計了該院 2005～2011 年間，因兒科用藥而導致的不良反應為 105 件，為總通報件數的 5.5%。而在中國，兒童每年因藥物不良反應致死案例占總體的三分之一。

發育基因學的研究顯示，和藥物吸收代謝排相關的基因，在新生兒、嬰兒、幼兒、兒童、青少年與成人中表現量不同，加上兒童在胃腸、肝臟和皮膚方面發育未若成人完善，因此藥物作用不僅在兒童和成人呈現很大差異，在不同年齡層的兒童也會有不同的變化。例如常見的抗癲癇藥物 lamotrigine，在 2～17 歲兒童中造成史蒂文生強生症候群（SJS）機率为 0.3～0.8%，遠高於成人族群發生 SJS 比例 0.08～0.3%。而 codeine 代謝情況在 12 歲以下兒童有諸多變化且不易預測，因此，歐洲醫藥管理局（EMA）在 2015 年 4 月全面禁止 12 歲以下兒童中使用 codeine。

如何利用藥物基因學知識達到兒科精準用藥，是未來一大課題。雖然目前很多藥物基因學研究缺乏大型臨床試驗的驗證或其他臨床試驗驗證，有一些基因臨床應用則已得到充分證實且有實務應用價值（表 1）。目前，我國衛福部的食品藥物管理署（TFDA）已建立 G6PD 和 HLA-B\*1502 基因篩檢規範；其中，G6PD 缺乏症已列為新生兒先天性代謝異常疾病篩檢常規項目。G6PD 缺乏症患者在臺灣約占 1.6%，此類型患者因缺乏 G6PD 酵素，服用特定藥物而產生過多氧化物時，紅血球會因為過氧化氫大量推積而造成破裂，使病人發生溶血危機。另外，帶有 HLA-B\*1502 基因的病人比起不帶有該基因的患者，在服用 carbamazepine 後發生史蒂文生強生症候群機率高出 2,504 倍，因此各國多建議：處方 carbamazepine 之前，應先檢測

HLA-B\*1502，以降低藥害發生機率。其他未在我國有篩檢規範的生物標記和藥物，美國食品藥品管理局（FDA）、歐洲醫藥管理局（EMA）及臨床藥理學實施聯盟已經提供臨床應用規範和建議；例如 tacrolimus 在兒童進行腎臟移植後，預防排斥所常使用的免疫抑制劑，其代謝主要是經由肝臟酵素系統中的 CYP3A5，因此，帶有不同 CYP3A5 基因型個體對藥物的反應就有差異。當患者的 CYP3A5 是代謝能力較佳的，其體內 tacrolimus 會較快速被代謝成沒有藥物活性的代謝物，因而需使用較高的劑量。治療小兒急性淋巴球白血病常用藥物 6-mercaptopurine 是由 TPMT 這個酵素代謝成無活性化合物，所以 TPMT 活性和 6-mercaptopurine 所產生的骨髓抑制有很大相關；FDA 在仿單中明示 TPMT 活性較差的患者，應從低劑量開始使用。小兒急性白血病病人常出現腫瘤溶解症候群而造成高尿酸症，因此多使用 allopurinol 來預防該併發症的發生，但帶有 HLA-B\*5801 患者服用 allopurinol 易產生嚴重皮膚藥物不良反應，應選擇其他的替代藥物。

除了已經有指引 (Guideline) 的生物標記，很多和藥效、藥害相關的基因學研究正在進行，以確立該基因型在藥效及不良反應的預測效果。例如五歲以上孩童，cisplatin 所造成的不可逆聽力喪失和 TPMT rs12201199 和 COMT rs9332377，而 LRP2 rs2075252 則與腎毒性發生相關。Anthracyclines 類藥物如 Doxorubicin，對孩童和老人容易造成不可逆的心毒性，甚至是致命性傷害；研究顯示 SLC28A3 rs7853758 對於該類藥物所造成的心毒性具有預測的效力。Methotrexate 最常用於治療幼年型類風濕性關節炎，但該藥物易造成肝腎毒性，藥物基因學研究發現，有很多基因和 methotrexate 所引起的不良反應有關，其中 GGH T16C 和 methotrexate 所引起的肝功能異常相關性最高。藥物過敏也是很大的問題，多個 HLA 基因被證實和特異性藥物過敏相關，例如常用於治療兒童急性淋巴性白血病的 asparaginase，在帶有 HLA-DRB1\*0701 個體中容易引發過敏反應。此外，帶有一個和兩個 ADRB2 R16/G 的氣喘孩童，對於 albuterol 反應較不帶有該基因型的氣喘孩童分別高出 2.3 和 5.3 倍。因此，利用兒童藥物基因學有很大的潛力達到兒童精準治療目標。

## 貳、目標

目前臨床應用的藥物基因檢驗大多是預測藥物毒性或劑量調整，較少在預測療效。

這方面進展緩慢的原因，包含許多基因可能同時影響藥物動力學 (pharmacokinetics, PK) 及藥物動態學 (pharmacodynamics, PD)，基因和環境的交互作用，藥物和藥物間也有交互作用，可能導致基因研究複雜化；未來還需要更多研究確定基因變異型對於藥物療效的影響。反之，

臨床上根據藥物基因體學來探討基因變異型造成藥物不良反應相對比較容易，因為一些藥物不良反應（ADR）有更清楚的表現型（例如 SJS 或毒性表皮溶解症 Toxic Epidermal Necrolysis，TEN），關鍵途徑（例 HLA-TCR）和具體的指標。

對於已證明臨床效用的檢驗，仍需克服阻礙藥物基因檢驗方法大規模運用的瓶頸，包括宣傳和教育醫療界，讓臨床醫師都能接受基因體定序檢驗，並具有正確判讀和教育病患及家屬能力。美國 The MedSeq Project 計畫的臨床試驗結果指出，參予醫師對臨床上使用全基因體定序的態度和意願，是基因檢測能否在臨床落實的關鍵。

此外，最重要的是政府政策；各先進國家都由政府提供經濟和政策支援和整合，以推動精準醫學研究、臨床試驗、試劑開發、數據分析保存解讀和臨床教育；臺灣政府也應進行資源和政策整合來推動精準醫療，使國人用藥更安全，並帶動產業整體發展。

### 參、策略

- 一、政府政策和資源投入藥物基因檢驗預防藥物毒性及預測藥物療效。
- 二、國外已有指引（guideline）或有潛力的生物標記，應有研究計畫探討國人攜帶危險基因比例，並建立篩檢機制。
- 三、應建立國人新生兒、嬰兒、幼兒、兒童和青少年藥動學資料。
- 四、利用轉錄（transcriptome）了解國人新生兒、嬰兒、幼兒、兒童和青少年不同階段，發育及藥物吸收代謝排除相關基因的變化。
- 五、蛋白質藥物如：治療川崎氏症所使用的靜脈注射免疫球蛋白、治療兒童風濕性關節炎所使用的 anti-TNF alpha 藥物，治療效果因人而異，未來應建立其藥物反應資料及其基因資料庫，針對反應不佳病患採取不同治療策略。
- 六、建立藥物基因體技術平台，包括 ADME（吸收、分佈、代謝和排泄）和人類白血球表面抗原（HLA）基因型鑑定平台、及次世代定序，做為 T 細胞受體（T cell receptor, TCR）的抗體分型及兒童的遺傳疾病對應用藥之診斷。
- 七、由於對個體基因造成用藥反應差異的知識不足，目前各國面臨藥害及不當用藥所造成的醫療費用急劇增長、醫療資源浪費和過度醫療現象。近年來成本效益分析已證實，基因篩檢可大量降低醫療資源浪費，並提升病人用藥安全。

## 肆、 衡量指標

### 一、 中程指標（2022）

- （一） 臨床落實藥物基因學已有使用指導的基因檢測（如表 1）。
- （二） 利用優化、適合國人的新生兒篩檢晶片，進行全面新生兒藥物基因篩檢，並對基因篩檢結果、用藥安全、藥效列入長期追蹤。
- （三） 分別對醫師和病患家屬建立教育系統，並由具專業且充足的遺傳諮詢師和心理輔導員及倫理確認機制，輔導、支援和保護接受基因檢測的個案及家族。
- （四） 建立安全可攜式資料儲存方式及資料保管系統，例如健保卡登錄個人基因檢測檢果，供醫師處方參考。

### 二、 長程指標（2030）

- （一） 建立國人適用的藥用基因學篩檢及用藥指導守則。
- （二） 落實新生兒及幼兒藥用基因學篩檢，並全面落實精準醫學在臨床用藥、治療、預防及追蹤上。

表 1 藥物基因生物標記物的臨床應用

| 生物標記           | 相關藥物       | 臨床應用及現況   |
|----------------|------------|---|
| CYP3A5         | Tacrolimus | CPIC 建議，帶有一般代謝型 (EM) 和中間代謝型 (IM) 個體，其劑量較弱代謝型者須提高 1.5~2 倍。<br>國人約 7.5% 是一般代謝型 (EM)，約 20% 為中間代謝型 (IM)。  |
| CYP2C9         | Celecoxib  | US FDA：用於治療二歲以上的幼年類風濕關節炎，緩慢代謝型 (PM) 建議使用其他替代藥物。   |
| CYP2C9+VKOR C1 | Warfarin*  | US FDA：缺乏臨床試驗資料，因此劑量調整參考成人用藥建議；依照 CYP2C9 和 VKORC1 基因型進行劑量調整。<br>國人多帶有 <i>VKORC1</i> AA 型基因，須從較低劑量開始使用。  |
| CYP2D6         | codeine    | 超快速代謝型 (UM)：呼吸困難、甚至死亡<br>我國目前還沒有 12 歲以下因服用 codeine 造成呼吸困難患者。於 106 年 8 月 2 日公告含 codeine 成分處方藥品，未滿 12 歲兒童，除非無其他適當替代藥品且臨床效益大於風險時，方可考慮使用；非處方藥禁止使用於 12 歲兒童。<br>美國：禁止帶有 UM 型兒童及哺餵母乳的媽媽及切除扁桃腺或腺樣體的兒童使用 codeine。<br>歐盟：全面禁止 12 歲以下兒童使用 codeine，也不建議有呼吸問題的 12~18 歲 |

|                               |  |  |
|-------------------------------|--|--|
|                               |  | <p>兒童和青少年使用。</p> <p>國人約1%為超快速代謝型 (UM)。</p>   |
|                               | Atomoxetine  | <p>緩慢代謝型 (PM) 及肝功能不佳患者應降低藥量，以降低病人產生自殺衝動可能性。</p> <p>FDA建議：兒童及青少年起始劑量應從0.5 mg/kg/day開始。</p> <p>國人約0.3%為緩慢代謝型 (PM)。</p> |
| DPD deficiency                | Capecitabine<br>Fluorouracil   | 缺乏 DPD 的病人應禁止使用。   |
| G6PD deficiency               | Ascorbic acid<br>Chloroquine<br>Dapsone<br>Flutamine<br>Methylene blue<br>Phenazopyridine<br>Rasburicase | 缺乏G6PD的病人應禁止使用。  |
| Mitochondria<br>DNA mutations | Amikacin<br>Gentamicin<br>Neomycin<br>Paromomycin<br>Streptomycin<br>Tobramycin                          | ACMG建議，使用前應檢測病人是否帶有 Mitochondria DNA mutations，以避免不可逆聽力降低或喪失風險。  |
| HLA-B*1502                    | Carbamazepine<br>Phenytoin   | 禁止帶有HLA-B*1502的病人使用。   |
| HLA-B*5701                    | Abacavir<br>Flucloxacillin   | 禁止帶有HLA-B*5701的病人使用。   |
| HLA-B*5801                    | Allopurinol  | CPIC建議帶有HLA-B*5801病人不要使用。  |

|         |                                  |  |
|---------|----------------------------------|--|
| SLCO1B1 | Rosuvastatin                     | US FDA：七歲以上兒童使用；亞洲族群因血中濃度較高，建議從每天5 mg開始使用；帶有 <i>SLCO1B1</i> 521T > C患者血中濃度較高。<br>亞洲人約13%帶有 <i>SLCO1B1</i> 521T > C。  |
| TPMT    | Azathioprine<br>6-Mercaptopurine | US FDA 建議：帶中間代謝型 (IM) 和緩慢代謝型 (PM) 個體應從較低劑量開始使用。<br>CPIC 建議：中間代謝型 (IM) 患者起始劑量應較標準劑量降低 30~50%，而緩慢代謝型 (PM) 者應從 1/10 劑量開始使用<br>國人約 4% 為中間代謝型 (IM) 或緩慢代謝型 (PM)。 |
| UGT1A1  | Irinotecan                       | US FDA：帶有 homozygous <i>UGT1A1</i> *28 allele 患者應降低使用劑量，但未建議的使用劑量。<br>華人約 3% 帶有 homozygous <i>UGT1A1</i> *28 allele。                                       |

ACGM: American College of Medical Genetics and Genomics; ADR: adverse drug reaction; CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; CYP: cytochrome P450; DPD: dihydropyrimidine dehydrogenase; EM: Extensive (normal) metabolizer; FDA: Food and Drug Administration; G6PD: glucose-6-phosphate dehydrogenase; HLA: human leukocyte antigen; IM: Intermediate metabolizer; PM: Poor metabolizer; SJS: Stevens-Johnson syndrome; SLCO1B1: solute carrier organic anion transporter family, member 1B1; TEN: toxic epidermal necrolysis; TPMT: thiopurine S-methyltransferase; UGT: UDP- glucuronosyltransferase; UM: Ultrarapid metabolizer

## 兒童精準醫療發展策略及政策建議

- 一、須建立涵蓋不同疾病及世代的兒童人體資料庫，包含兒童癌症、罕見疾病、三代 cohort、及母嬰 cohort，藉此探討本國兒童常見疾病、發育遲緩、先天性異常疾病、藥物不良反應等致病因子與機轉，以利發展預防、偵測及治療方針。
- 二、建立完整的新生兒精準醫療篩檢晶片，其中涵蓋基因組包含藥物基因學相關基因組（ADME、HLA 等）、遺傳疾病基因組、癌症高風險基因組、重大常見疾病基因組、先天性異常疾病組、Developmental delay 相關基因組及帶有國人特有的 SNP 等，以期達到 population-wise 檢測效應，得以預防、預測、和診斷疾病的發生，並有利於判斷用藥劑量及選擇。
- 三、建立高效率、高準確次世代定序及 structure variation 平台，結合 Bio-IT 大數據統計分析能力，有助於落實兒童精準醫學。
- 四、對於基因篩檢結果，政府應建立大規模資料儲存模式，並有完整資安規定和配套，以保護病患個資；例如避免保險公司取得，亦可參考美國和企業合作模式。
- 五、政府應建立可攜式基因資料存取裝置，例如個人手機、健保卡、電子醫療系統等，並整合各醫療院所電腦系統，病人無論到那裡就診，醫師都可輕易取得該病患用藥相關基因檢測資訊，以有效、安全治療病人。
- 六、適合國人的基因篩檢開發，有利於我國醫藥健康產業發展，而且精準醫學須結合智慧醫療（Digital Health）、生醫電子醫療、實證醫學大數據分析、人工智慧醫療（Medical AI）等，可以帶動醫藥產業相關創新和商機。
- 七、政府對於基因篩檢晶片及試劑應參考國際做法，建立法規加速推動開發及臨床試驗。
- 八、培養專業、充足的遺傳諮詢師、心理輔導員及倫理監察員，建立對臨床醫師和病患家屬健全教育系統，使他們了解基因檢測及後續帶來的衝擊，而有所因應。