

第二章、先天性及遺傳性疾病之 預防與診治

召集人： 國立臺灣大學醫學院副院長 倪衍玄
副召集人： 國立臺灣大學醫學院附設醫院兒童醫院醫師 簡穎秀
撰稿成員： 國立臺灣大學醫學院附設醫院兒童醫院醫師 李妮鍾
中國醫藥大學附設醫院兒童醫學中心主任 林鴻志
國立臺灣大學醫學院附設醫院兒童醫院醫師 莊國燦
國立臺灣大學醫學院附設醫院兒童醫院醫師 曹伯年
國立臺灣大學醫學院附設醫院兒童醫院醫師 陳慧玲
(依姓氏筆畫排序)

前言

人類嬰幼兒及胎兒先天性疾病之防治策略長久以來即是兒童健康的重大課題。醫學期刊 The Lancet 在 2014 年指出在 2009 年，高收入國家 5 歲前死亡之孩童佔全球兒童死亡的 8%，其中 25% 的兒童死亡原可預防；文章中另分析英格蘭與威爾斯兒童死亡率，這兩地區每年有超過 5,000 名兒童及青少年死亡，嬰兒死亡率最高，特別是不足月的新生兒，且嬰兒期死亡主要由周產期、先天性因素造成。聯合國「千禧年發展目標」最終成果指出，全球五歲以下嬰幼兒死亡率從 1990 年到 2000 年降低了 53%，僅東亞和拉丁美洲比原本預定目標改善三分之二，列為 2030 年需持續進步的永續目標。

依據臺灣 2014 年統計，佔嬰兒主要死因首位是先天性畸形、變形、染色體異常與重難症，要降低兒童死亡率，毫無疑問，必須要正面迎戰這些問題。但是，所謂先天性疾病涵蓋範圍廣泛，多數都是不常見的疾病，為了有效改善相關醫療照護及降低相關併發症及死亡率，我們考量以相對盛行率較高、早期診斷時效性、國內外醫療發展精進之可治療性，初擬了臺灣過去幾項最常見且最重要的代謝性、染色體異常與結構性先天性疾病，作為改善嬰兒相關死亡率建議。依據既有的治療經驗與研究成績為基礎，掌握執行監測、介入、追蹤與評估之規劃。

第一節、代謝異常

子題一、兒童膽汁代謝疾病

壹、背景

此症造成黃疸及肝脾腫大、搔癢、生長遲緩、脂溶性維生素缺乏、肝硬化及肝臟衰竭，是兒童換肝重要病因。膽汁代謝疾病的表現症狀非常類似，然而病因之基因缺陷種類眾多且複雜，常造成診斷困難。個別疾病發生率在萬分之一以下，導因於 FIC，BSEP，MDR3，MRP2，JAG1，NOTCH2，SLC25A13，AKR1D1，CYP7B1 等基因變異。此外，正確的基因診斷可使下一胎能及早接受產前檢查，避免家族性重大疾病發生，降低家庭衝擊及國民醫療支出。

貳、現況檢討

進行性肝內膽汁滯留 (PFIC) 目前已知有 6 種以上分型，引發疾病的主要基因已被確認，這 6 型基因變異在臺灣很可能都有病患，但不一定有家族史，此類疾病很可能還有許多未知的致病基因，尚待發現。目前研發中的次世代定序基因檢測平台，針對數十種會造成肝膽代謝異

常之遺傳疾病可進行一次性基因檢測；未來可望在臨床廣泛應用此方法於診斷慢性或進行性肝內膽汁滯留。此症會造成進行性肝硬化、營養吸收不良、生長遲滯、骨折、出血、腫瘤等危險，在幼兒或兒童期即需換肝治療，是僅次於膽道閉鎖的兒童換肝主因。由於基因遺傳性，許多家庭可能會有兩名以上子女罹患此症，造成家庭、教育、社會重大負擔。

一、衛教及保健措施

依基因變異程度，病情的嚴重度也會呈很大差異；一般來說，病人可能在幼兒或兒童期即進行至肝硬化及肝衰竭，必須換肝；少數基因變異較輕微的病患，手術治療後可緩解，病情達到慢性穩定。慢性膽汁代謝異常及膽汁滯留病患發生肝腫瘤、肝癌機率比一般人高，必須留意定期肝癌篩檢。

二、推動健康照護政策推動方案

病患一旦確診，符合國健署定義的罕見疾病者，可獲得醫療協助及罕病營養品補助；然而，仍有更為罕見的疾病應診斷困難，無法獲得罕病補助。疾病所需要的特殊藥物，也有部分尚未納入健保補助範圍，仍需經過繁複的專案申請行政流程。

另外，針對嚴重肝硬化、肝衰竭病人，如發生反覆膽管炎、食道靜脈瘤、難治性腹水、肝移植等，病人可另申請身心障礙手冊。

參、目標

- 一、建立兒童膽汁代謝疾病診斷、治療方式及準則。
- 二、提昇膽汁代謝疾病病童長期存活率。
- 三、提昇膽汁代謝疾病病童生活品質。

肆、策略

建立膽汁代謝疾病諮詢系統，經由次世代定序及分子檢驗方法正確診斷，並提供相關治療。

伍、衡量指標

- 一、中程指標（2022）
 - （一）開發膽汁代謝疾病病童診斷及治療標準方式。
 - （二）提供醫療人員教育訓練，期能正確轉介並提供第一線諮詢。
- 二、長程指標（2030）
 - （一）提昇膽汁代謝疾病病童診斷及治療機率。

(二) 提昇膽汁代謝病童長期存活率。

(三) 提昇膽汁代謝病童之生活品質。

子題二、半乳糖血症

壹、背景

半乳糖血症泛指血中半乳糖無法代謝的狀況，由於代謝乳糖的中間產物無法有效移除，持續堆積在體內，可能造成腦、肝、腎.....等重要器官組織障礙與智能遲緩，甚至危害生命。目前已知有三種酵素缺乏會造成此類代謝障礙：半乳糖激酵素（Galactokinase， GALK）、半乳糖-1-磷酸尿甘醯轉移酵素（Galactose-1-phosphate uridylyl transferase， GALT）及尿甘雙磷酸半乳糖-4-異構酵素（Uridine diphosphate-4-epimerase， GALE）。新生兒篩檢可提供這類患者早期診斷機會，因而得以早期治療，避免攝入含乳糖或半乳糖飲食。

貳、現況檢討

臺灣地區經由新生兒篩檢而獲得確定診斷的患者多為暫時型，或是由於先天代謝瓜胺酸（Citrulline）酵素缺乏而導致第二型瓜胺酸血（Citrullinemia），較少是酵素缺乏引起的個案，而且多為半乳糖激酵素缺乏。由於典型半乳糖血症患者極少，而其他 GALK 或是 GALE 患者並未接受尿液或酵素、或基因檢驗以確認診斷；整體而言，臺灣地區由新生兒篩檢得知半乳糖血症發生率約為 1/744,000，遠低於歐美的數據。另外，由於患者人數少或是非持續性，目前臺灣仍未有長期追蹤的本土資料。

參、目標

建立患者登錄系統，並與國際登錄系統 GalNet 交流，以獲得治療與患者追蹤經驗。

肆、策略

- 一、建立酵素診斷與基因診斷轉介中心，新生兒篩檢陽性個案無分暫時性與持續性，應予以正確診斷。
- 二、建立高危險群篩檢計畫，包括白內障、肝疾病患者，以了解新生兒篩檢為陽性的個案是否存在。
- 三、分析患者狀況與基因變異的狀況，包括 GALT， GALE， GALK 與其他可能的相關基因。

伍、衡量指標

一、中程指標（2022）

- （一）建置登錄系統。
- （二）統整相關照護網，現有個案追蹤率達 90%。
- （三）完成 GALT， GALE， GALK 大規模基因分析方法。

二、長程指標（2030）

- （一）完成高危險群篩檢計畫。
- （二）統整相關照護網，個案追蹤率達 95%。

子題三、黏多醣症

壹、背景

黏多醣症為先天欠缺分解黏多醣的水解酵素（Lysosomal hydrolases），導致黏多醣體-葡糖胺聚醣（Mucopolysaccharide-Glycosaminoglycan）堆積於內臟、肌肉、關節、呼吸道所造成的病症，目前已知可分成 11 型。剛出生時，患兒通常無明顯症狀，隨著黏多醣日漸堆積會逐漸出現各種症狀；主要以症狀治療為主，缺乏的酵素可以考慮使用骨髓或臍帶血移植，或是重組人類酵素替代治療補充。

貳、現況檢討

黏多醣症患者大多為體染色體隱性遺傳，其中第二型為性聯遺傳疾病。除了透過產前診斷協助父母做好生育計畫外，如能儘早透過篩檢方式診斷指標個案家庭，可提早展開預防醫療，包括醫師、復健師及藥物介入，避免併發症發生。

參、目標

- 一、提升黏多醣儲積症的診斷率。
- 二、提升黏多醣儲積症病童的長期預後。

肆、策略

- 一、建立黏多醣儲積症診斷中心，開發新篩檢方式。

二、建立黏多醣儲積症個案登錄系統，掌握患者及有生化或基因異常但未出現症狀者，確實追蹤其病情進展。

三、建立黏多醣儲積症整合追蹤治療中心。

伍、衡量指標

一、中程指標（2022）

（一）完成黏多醣儲積症的個案登錄系統，個案追蹤率達 70%。

（二）建立至少三座全國黏多醣儲積症診斷中心，並開發新的篩檢方式。

（三）在全國成立二支黏多醣儲積症整合團隊。

二、長程指標（2030）

（一）完成黏多醣儲積症的個案登錄系統，個案追蹤率達 90%。

（二）建立至少三座全國黏多醣儲積症診斷中心，完成新的篩檢方式。

（三）在全國成立至少三支黏多醣儲積症整合團隊。

子題四、肝醣儲積症第一型

壹、背景

肝醣儲積症（Glycogen storage disease，GSD，Glycogenesis）是一群疾病的統稱，指的是來自肝醣的生成及代謝途徑中因任一酵素的缺陷或異常，造成過多或不正常結構的肝醣累積所造成的疾病。若肝醣無法順利轉化成葡萄糖，堆積在肝臟及肌肉所導致的遺傳代謝疾病，統稱為肝醣儲積症。目前根據酵素缺乏種類，已將肝醣儲積症分成十型以上；共同特徵是嚴重的低血糖、肝臟腫大及身材矮小。目前治療方式最重要的是預防低血糖發生，採嚴格定時餵食或是使用鼻胃管餵食，或補充生的玉米粉（uncooked corn starch）；肝臟移植可解決低血糖及相關代謝問題。

貳、現況檢討

臺灣肝臟型患者以第一、三型為主，但目前並無明確的發生率統計資料。肝醣儲積症第一型由於辨識、診斷不易，太晚才獲診斷者很可能導致死亡。此類患者大多為體染色體隱性遺傳，其中第九型為性聯遺傳疾病。除了透過產前診斷方式，協助父母做好生育計畫外，如能儘早透過篩檢方式，診斷每一家庭的指標個案，預期可提早治療，包括醫師、營養師介入，以避免併發症發生，也有利於提高未來肝臟移植、肝臟幹細胞移植或基因治療成效。

參、 目標

增進患者的長期存活率。

肆、 策略

- 一、 加強研究控制血糖穩定的方式，以減少代謝失衡造成的後續醫療需求。
- 二、 建立相關治療指引，包括血糖控制目標，相關藥物使用，以及急性處理原則。
- 三、 研究大規模篩檢方式，及早偵測患者，降低患者延遲診斷的時間，及早給予醫療協助與遺傳諮詢。

伍、 衡量指標

- 一、中程目標（2022）
 - （一）建置登錄系統。
 - （二）統整相關照護網，現有個案追蹤率達 80%。
 - （三）建立相關治療指引。
- 二、長程目標（2030）
 - （一）統整相關照護網，個案追蹤率達 95%。
 - （二）建立大規模篩檢方法。

子題五、兒童肝醣儲積症第二型（龐貝氏症）

壹、 背景

龐貝氏症是因溶小體缺乏酸性醣苷酶，無法分解肝醣所引起的疾病，它會導致包括骨骼肌、橫紋肌與心肌等肌肉受損，神經、視力、聽力受損，最後病患因呼吸功能受損而死亡。龐貝氏症可依其發病年齡、體內酸性 α -葡萄糖苷酶（acidalpa-glucosidase；GAA）活性及臨床表徵，大略分為嬰兒型龐貝氏症和晚發型龐貝氏症（late-onset Pompe disease）兩種。嬰兒型患者最明顯特徵是肝醣貯積在心臟，使得心室肥大，導致嬰兒期死亡。晚發型龐貝氏症又可分為孩童型（childhood-onset）、少年型（juvenile-onset）與成人型（adult-onset），通常病程進展較慢，且多以肌肉無力症狀表現；目前可使用人類重組葡萄糖苷酶 alfa GAA（Alglucosidase alfa）來補充患者缺乏的 GAA。嬰兒型龐貝氏症患者經由酵素補充療法，可有效延長性命，恢復心臟

正常大小，但是，大部分患者的運動及呼吸功能仍無法恢復正常；晚發型龐貝氏症治療後，其症狀可逆性也很有限。

貳、現況檢討

臺灣 2005 年在全球首創龐貝氏症新生兒篩檢，發現嬰兒型龐貝氏症發生率約為 1/40,000 ~1/50,000，疑似晚發型龐貝氏症發生率約為 1/20,000，合計約為 1/15,000。這些從新生兒時期就開始治療的嬰兒型龐貝氏症患者，長期存活率確實比國外患者來得好；但由於藥物穿透細胞效率不一，尤其是全身肌肉與神經細胞穿透力亟待改善，應是新一代藥物、甚至基因治療改進的方向。

參、目標

- 一、 了解新生兒篩檢、診斷患者的相關臨床表現。
- 二、 建立相關追蹤準則，供台灣患者與全球進行龐貝氏症新生兒篩檢國家地區參考。

肆、策略

- 一、 追蹤與分析台灣新生兒篩檢、診斷患者的相關臨床表現。
- 二、 建立相關追蹤準則。

伍、衡量指標

- 一、 中程指標（2022）
 - （一）建立台灣新生兒篩檢、診斷患者的登錄資料庫。
 - （二）建立相關追蹤準則。
- 二、 長程指標（2030）
 - （一）建立台灣新生兒篩檢、診斷患者的登錄資料庫，個案登錄資料達 85%。
 - （二）與國際交流，收集相關追蹤準則資料。

子題六、粒線體疾病

壹、背景

粒線體疾病是一群具遺傳性、且診斷、治療十分困難的疾病，目前已納入政府公告罕見疾病之列。此症全球盛行率保守估計約 1/8,500，臺灣發生率估計為 1/10,000，在美國每年約有 1,000~4,000 名患者出生。目前臺灣依據國民健康署罕見疾病整合資訊管理系統資料，截至 105

年 12 月止，此症通報人數 319 人；由於確診困難，因此確切罹病人數應更高。

這群在臨床上具異質性 (heterogeneous) 的疾病，在任何年齡皆可能發病，對患者所造成的影響各異，有些僅導致單一器官出現病症，有些則涉及多重器官系統；目前主要是以支持性治療來減緩症狀及病程，針對病症給予藥物或相應治療，一般來說症狀輕微的患者，對治療反應較佳。某些患者補充電子傳遞鏈的輔酶，如輔酶 Q10、維生素 B、維生素 C 及肉鹼，乃常見的治療方式。粒線體疾病的病程進展可快可慢，也可能數年間維持穩定，但多數患者病程持續進展，最終導致死亡。依據臺大醫院 2015 年統計，平均發病至死亡時間為 19 年。

確認致病基因是遺傳諮詢時的重要參考。臨床症狀、生化及影像檢查等個體表現差異大，超過 200 個位於粒線體或體染色體的致病基因數目也大大增加基因診斷及結果解釋的困難度。國外已常規應用次世代定序做為基因診斷方法，臺灣則到 2017 年開始引用。由於粒線體基因在不同細胞的突變比例可能不同 (heteroplasmy)，產前診斷粒線體基因突變所導致的粒線體疾病可能，幾乎微乎其微。英國 2016 年同意「三親寶寶」合法化，即粒線體疾病家庭可進行三親試管嬰兒生殖，首先讓父母親的精卵在實驗室中結合，然後取出父母的基因，再植入一事先移除核心基因的健康卵子中，隨後將新的胚胎植回母親體內，以此預防粒線體疾病再發。這樣的寶寶由於會攜帶少量捐贈者基因，因此被稱為「三親寶寶」；全球首位「三親寶寶」也在 2016 年 9 月誕生。此做法目前仍有倫理爭議，亟待討論和建立共識。可預期的是，隨著未來遺傳診斷技術、基因治療及生殖醫學持續進步，此症的預防及治療應有大幅度改善空間。

貳、現況檢討

由於臨床表現的多樣性，導致此症診斷通常需先排除其他疾病，因而延遲診斷時間。所幸，目前臺灣已有檢驗單位著手使用次世代定序法，進行相關基因定序，提升了此症在臺灣診斷的可行性。然而，與國外相較，此症在臺灣確診率仍偏低，檢驗費用過高，也是關鍵因素。再者，此症另一困難是目前無法有效治療；相關新藥研發緩慢、甚至停滯，若能投注此症新藥開發，對這些患者將是一大福音。預防方面，此症產前診斷不易，目前三親試管嬰兒生殖已在英國修法通過，若臺灣法律能與國外同步，將可提升此症預防效率，以降低此症發生率。

參、目標

- 一、 提升粒線體疾病的確診率。
- 二、 提升粒線體疾病治療。
- 三、 改善粒線體疾病產前診斷及治療，以降低發生率。

肆、策略

- 一、為了達此一目標，建議可設置粒線體疾病診斷中心，建構包括分子診斷及生化酵素活性診斷之分析、診斷服務，並提供臨床疑似粒線體疾病患者確診相關檢測經費補助，以提升粒線體疾病確診率。
- 二、成立粒線體疾病個案登錄資料庫，由罕病登錄系統延伸，追蹤病人臨床表現與進展，以收集完備的本土資料。
- 三、成立粒線體疾病整合門診。於確認診斷後，針對患者症狀及醫療照護需求，儘可能整合各科就醫流程，包括神經科、胸腔呼吸科、遺傳科及婦產科等相關科別，提升其就醫品質。此外，藉由確診患者的遺傳諮詢，協助患家進行產前診斷，以逐年降低此症發生率。
- 四、提撥粒線體疾病治療的研究經費，藉由臨床前與臨床研究的藥物開發，共同謀求此症的治療突破，提升此症存活率。

伍、衡量指標

- 一、中程指標（2022）
 - （一）成立粒線體疾病診斷中心，粒線體疾病患者分子診斷率達 50% 以上。
 - （二）補助粒線體疾病疑似患者 80% 以上檢驗費用。
 - （三）至少三家醫院成立粒線體疾病整合門診。
 - （四）成立粒線體疾病個案登錄資料庫，每年登錄個案數為通報人數 80% 以上。
- 二、長程指標（2030）
 - （一）成立粒線體疾病診斷中心，粒線體疾病患者分子診斷率達 80% 以上。
 - （二）至少三家醫院成立粒線體疾病整合門診，患者追蹤率達 90% 以上。
 - （三）輔導粒線體疾病相關藥物開發，至少三件進入臨床試驗。

第二節、染色體異常

子題一、唐氏症

壹、背景

唐氏症是最常見造成智能障礙的染色體異常疾病，患者有典型的外觀特徵之外，肌肉張力低、認知及語言發展遲緩，有輕至中度智能障礙，亦常見先天性構造異常、胃食道逆流、麩質過敏、甲狀腺功能低下、聽障、視力問題、發育不良、行為問題，少數患者可能有自閉症或白血病；患者也可能在 50 歲左右開始出現認知功能退化現象，罹患失智症風險比一般人高，約 50% 患者可能在五、六十歲間開始出現失智症的徵象。

此症的診斷以染體核型分析為主，檢驗結果可以發現患者具有三套第 21 對染色體（Trisomy 21）；盛行率約八百分之一，在美國，每年約有 5,300 名唐氏症寶寶誕生，全美約 20 萬名患者；臺灣自 1994 年起實施母血唐氏症篩檢後，唐氏症活產盛行率自 1993~1994 年間的 4.6~6.3 名/萬新生兒減少至 2009~2011 年的 1.8~2.2 名/萬新生兒，是臺灣產前遺傳檢查成效的指標性疾病。臺灣目前領有健保重大傷病卡的唐氏症患者約 1,600 多人，年齡分布介於 0~70 歲之間。目前估計此症平均餘命為 60 歲，與國外統計相當。

疾病預防方面，除了原有的第一、二孕期母血唐氏症篩檢，可藉以評估胎兒罹患唐氏症的風險外，或在懷孕 16~18 週後透過羊膜穿刺檢查，檢測羊水中胎兒細胞的染色體核型來診斷，目前的產前檢查技術已可在懷孕 10~12 週後進行非侵入性染色體篩檢（Non-invasive prenatal testing, NIPT），準確率達 99%。

貳、現況檢討

隨著產前診斷技術的進步，此症發生率已見大幅降低；然而 NIPT 費用昂貴且缺乏認證制度，為推廣產前篩檢的隱憂。目前每年仍有約十名唐氏症兒出生，原因可能出在母親未接受產前檢查或產前已知為唐氏症胎兒，仍願意生下來加以照顧。

這類患者往往合併多重器官異常及智能障礙，需要整合性醫療照護及治療，若患者積極接受早期療育並施予特殊教育訓練，可以明顯提升其自我照顧能力，並可能從事庇護性工作。目前臺灣已針對唐氏症患者設立此形態之整合門診，但這類門診尚未普及。未來期能結合產前檢查、遺傳諮詢及出生後的整合性照護，日益提升國內唐氏症醫療品質，改善其長期照護，追蹤、治療及照顧能達到更完善的地步，也讓唐氏症的整合型照護模式成為遺傳性疾病預防及照護的指標性參考。

參、目標

- 一、統計臺灣本土唐氏症相關數據及分析預後因子。
- 二、提升唐氏症之長期存活率與預後，落實唐氏症的長期整合照護。
- 三、建構產前診斷唐氏症之非侵襲性檢查標準流程與認證制度。

肆、策略

- 一、成立唐氏症登錄資料庫，經由婦產科與兒科的登錄，完整落實此症之登錄，以利本土發生率與相關罹病率的診斷與統計。
- 二、成立唐氏症照護網，推廣全面性產前篩檢、診斷（包含胎兒高層次超音波檢查、母血篩檢及染色體檢查）及遺傳諮詢；並結合社工、心理師與教育界，提供家長多方支持、鼓勵和衛教，指導家長如何加強生活訓練，提升患者長期預後，並改善民眾對於此症的歧視觀念與態度。
- 三、推廣整合性遺傳疾病照護模式，以病人為本，視其所需提供客製化的全人醫療服務，使患者能就近受到全面性醫療照護，並提高患者配合度及參與度，以提昇患者整體健康，同時提高醫療效益。
- 四、建構產前診斷唐氏症的非侵襲性檢查標準流程與認證制度。比照目前實驗室認證，定期監控與查核實驗室檢測流程；對獲認證的檢驗單位，提供患者檢測補助。

伍、衡量指標

- 一、中程指標（2022）
 - （一）成立唐氏症登錄資料庫，登錄率達 80%。
 - （二）唐氏症照護網，個案追蹤率達 80%。
 - （三）發展完整之篩檢與診斷流程與認證制度，至少三家認證通過。
- 二、長程指標（2030）
 - （一）唐氏症個案登錄資料庫之個案登錄率達 100%。
 - （二）發展完整之篩檢與診斷流程與認證制度，至少五家認證通過。
 - （三）唐氏症照護網，個案追蹤率達 95%。

第三節、先天性構造異常

子題一、膽道閉鎖

壹、背景

膽道閉鎖是膽道系統先天性的發育異常，臺灣膽道閉鎖發生率約為 1.5~2/10,000 即每萬名新生兒中有 1.5~2 人，發生率為世界第二。西方國家約萬分之 0.5~0.8。

膽道閉鎖的患童在出生後數個月內快速進展為肝硬化及肝衰竭，若未及時提供妥善醫療，多於嬰幼兒期死亡。出生後早期的葛西式手術、葛西術後照顧及後續的肝臟移植手術，是讓患童得以長期存活關鍵。由於此疾病初期症狀與一般新生兒黃疸類似，對如何提高家屬警覺黃疸症狀而就醫及醫療診斷上，仍有很大的改善空間。葛西術後長期的藥物營養治療，預防膽道發炎及膽道再阻塞，預防門脈高壓的併發症，肝臟移植手術及術後長期照顧，均需投入更多臨床與研究人力來提昇醫療品質。

貳、現況檢討

葛西手術是膽道閉鎖最佳療法，最好在出生後 60 天內進行；愈早手術，結果愈好。依據日本報告，出生後 60 天內手術，十年存活率可達 73%，但超過 90 天後手術，十年存活率只剩 11% 左右。早期發現、早期診斷是救命的不二法門，我們推廣以嬰兒大便顏色卡篩檢膽道閉鎖，加上直接/總膽紅素微量檢測法，以早期發現膽道閉鎖嬰兒，並及時施行葛西手術治療，以挽救生命。

一、醫療處置與醫療品質

葛西氏手術將阻塞的肝外膽管切除，並做肝門小腸吻合術，目前已成為全世界認同的膽道閉鎖療法。臺灣膽道閉鎖兒五年存活率，在施行全球首一嬰兒全面性大便卡篩檢制度後，已比施行前顯著提升 ($p=0.002$)。至於出生 60 天內接受葛西氏手術的小病人其長期預後，各國差不多；問題是，目前能搶在 60 天內手術的比率各國都明顯偏低，也因此，許多國家紛紛來向我國實施的膽道閉鎖篩檢取經。

二、疾病威脅

膽道閉鎖一經確定診斷後，即應儘早手術治療。若未接受手術，膽汁滯留肝內，在短短兩、三個月內即造成肝硬化現象，未治療者多在兩歲前死亡；膽道閉鎖症也是兒童換肝的首要原因。

三、衛教及保健措施

(一) 臺灣

1. 寶寶滿 30 天大、打 B 型肝炎第二劑預防注射時，須帶著寶寶糞便樣給醫師檢查大便顏色。
2. 早產寶寶出生 30 天內，須注意黃疸是否持續及大便顏色是否正常。
3. 自 2008 年起將兒童健康手冊所附大便卡改為九色嬰兒大便辨識卡。但，光使用嬰兒大便辨識卡篩檢膽道閉鎖，仍有所不足，2012 年建立直接/總膽紅素微量檢測法，期能發現遺漏或誤認大便顏色情形，以提高早期篩檢膽汁滯留症的精確性。

(二) 臺灣與外國比較

日本先在部分地區實施嬰兒大便辨識卡篩檢，但未全面施行；我國率先實施全國性篩檢後，並開放國外專業人士索取大便卡，供國際學術研究、教學參考，並推廣使用，加拿大、英國、美國、紐西蘭、澳洲、瑞士、荷蘭、阿曼、泰國、菲律賓、馬來西亞、以色列及墨西哥等 13 國都接續實施，足見我國在這方面仍居於世界領先地位。

四、健康照護政策推動方案

(一) 臺灣與外國比較

膽道閉鎖病例少見，最好集中在幾家特定醫院治療，這樣才能累積經驗；以英國為例，全英僅五家醫院可以開葛西氏手術，手術成功率也相對好一些，我國應努力朝類此精緻醫療發展。換肝成功率與各國差不多，但屍肝捐贈極少，95%來自親屬活體移植；未來應鼓勵社會捐贈風氣，提高捐肝率。

參、目標

- 一、建立延長性黃疸兒童回診及檢驗之準則。
- 二、提高膽道閉鎖早期診斷、早期接受葛西手術機率。
- 三、提升兒童膽道閉鎖病童長期存活率。
- 四、提升膽道閉鎖病人生活品質。

肆、策略

膽道閉鎖若能於出生 60 天內手術，可提升原肝(不換肝)存活率。台灣執行葛西手術(Kasai operation) 超過出生後 60 天的「黃金手術時間」比例仍相當高；以下為對醫護人員與家長對新生兒延長性黃疸之處置建議，目前正由臺灣兒科醫學會加以推廣：

- 一、新生兒延長性黃疸是否為肝膽疾病，有下列兩種篩檢方法，應同時併行：

(一) 觀察嬰兒大便顏色

醫護人員在新生兒出院前，應對家長施予如何觀察嬰兒大便顏色的衛教。

- (二) 測定直接及總膽紅素並求其比值。若直接膽紅素 $>1.0\text{mg/dl}$ 或直接/總膽紅素比值超過 0.2 (亦即直接膽紅素佔總膽紅素 20%以上)，可判定可能為肝膽疾病相關之膽汁滯留症 (cholestasis)，應建議儘速轉診兒童消化專科醫師或新生兒專科醫師做進一步確診與治療。

伍、衡量指標

一、中程指標 (2022)

- (一) 推廣延長性黃疸兒童回診及檢驗建議準則。
(二) 提高膽道閉鎖在出生 60 天內診斷並接受葛西手術機率。

二、長程指標 (2030)

- (一) 增加膽道閉鎖早期診斷，於出生 60 天內接受葛西手術機率。
(二) 提升膽道閉鎖病人長期存活率。
(三) 提升膽道閉鎖病人之生活品質。

子題二、食道閉鎖

壹、背景

臺灣過去並無食道閉鎖、腸道閉鎖和氣管食管瘻管發生率、死亡率等統計資料；國外資料則顯示，每 3,000~6,000 個活產中約有一例；一般而言，已開發國家的嬰幼兒手術後死亡率已降至 3% 以下。

貳、現況檢討

食道閉鎖是新生兒先天性食道異常最常見的問題，每 3,000~6,000 個活產中約有一例；目前發生原因不明，存活率和預後主要決定於是否合併其他系統異常。臨床上，一半以上的病嬰會合併其他系統異常，常見包括心血管系統、呼吸系統、泌尿生殖系統、消化系統與肌肉骨骼和脊柱異常。

腸道閉鎖約佔所有新生兒腸胃道阻塞的三分之一，每 1,500 個活產中約有一例；常見的閉鎖位置依序為空迴腸 (50%)、十二指腸 (30%) 和大腸 (10%)，其中，以十二指腸閉鎖最常合併其他系統異常。先天性巨結腸症是最常見新生兒下消化道阻塞的原因，每 5,000 個活產

中約有一例，且男性多於女性，臨床上約 12% 患者有染色體異常，其中以唐氏症(Down syndrome)最為常見；另約有 18% 病人有一種以上的先天性異常，如心臟異常、中樞神經系統異常或生殖泌尿系統異常，治療以手術為主，術後仍有 30% 病人有便秘或失禁問題。

參、目標

降低食道閉鎖、腸道閉鎖和氣管食管瘻死亡率，並改善其長期預後。

肆、策略

產前完整的超音波檢查：

懷孕 20~24 週時應作一次完整的一般超音波檢查，若懷疑有先天性消化道異常，產前轉診至有手術治療的能力醫院生產。

伍、衡量指標

一、中程指標 (2022)

- (一)單純食道閉鎖存活率 95%。
- (二)單純腸道阻塞存活率 100%。

二、長程指標 (2030)

- (一)單純食道閉鎖存活率 98%。
- (二)腸道阻塞的兒童神經發展和正常兒童無異。

子題三、先天性橫膈膜疝氣

壹、背景

先天性橫膈膜疝氣是一種先天性橫膈膜缺損，導致原存在腹腔內臟器突出至胸腔，進而影響肺臟發育。此疾病可單獨發生，但亦有 30%~40% 病人合併其他系統異常，包括心血管、神經或泌尿道系統異常。目前致病原因未明，根據文獻統計，此病發生率約每 2,500~7,000 個活產中有一例，臺灣目前並無本土統計資料，個別醫學中心個案數約每年發現 1~3 例不等。長庚醫院統計 1987~2008 年死亡率約為 21%，臺大醫院統計 2005~2014 年死亡率約為 19%。美國於 1995 年成立先天性橫膈膜疝氣研究組(Congenital diaphragmatic hernia study group, CDHSG)，統計 1995 年 112 家醫學中心整體死亡率約為 35%，2013 年降至約 27%。此症預後因子主要和肺臟發育不全的程度、肺高壓嚴重度及有無合併其他先天性或基因異常相關；另早產、是否

需要葉克膜或出生後轉診需求，也會影響存活率。目前產前診斷率超過五成，平均診斷週數為孕期第 24 週。

貳、現況檢討

臺灣每年至少應有近 30~80 名個案出生，但分散於各家醫院，無法有效整合，以進行相關統計和分析。此病仍屬高死亡率，但隨著照護經驗的累積及嚴重個案使用葉克膜輔佐治療，臺灣存活率有逐年進步趨勢，故確實掌握這些個案並轉診至有經驗及完整團隊的醫學中心，實為重要。目前臺灣資料統計先天性橫膈疝氣病童之出生周數，從 31~42 周不等，出生周數越小、死亡率越高，如何降低先天性橫膈疝氣病童早產比例，也是臨床應努力的方向。

參、目標

- 一、統計臺灣本土先天性橫膈疝氣相關數據及分析預後因子。
- 二、提升先天性橫膈疝氣之存活率。
- 三、發展先天性橫膈疝氣之產前治療，以降低嚴重度。
- 四、提升先天性橫膈疝氣病童之長期預後。

肆、策略

- 一、成立先天性橫膈疝氣個案登錄資料庫：希望由婦產科及兒科同時進行登錄作業，以確實追蹤個案進展。婦產科端登錄產前診斷的個案（包含人工流產），以利本土發生率及診斷率統計，並可登錄與預後相關指標。兒科端則登錄個案出生後詳細狀況。
- 二、增加產前診斷及轉診率：除傳統超音波外，藉由核磁共振技術可獲得更多產前資訊。診斷後轉診至有照護能力的醫療院所進行計畫性生產，以提升存活率。
- 三、研究先天性橫膈疝氣之致病機轉，改善肺臟發育不全之情形。
- 四、成立先天性橫膈疝氣團隊及整合門診進行先天性橫膈疝氣個案追蹤以了解病童之長期照護問題，如居家呼吸治療、管灌飲食、疝氣再復發、神經發展遲緩需復健、漏斗胸及脊柱側彎、聽力異常等，由團隊整合及溝通各科，協力進行全面性評估及治療。
- 五、爭取施打呼吸道融合病毒單株抗體：先天性橫膈疝氣個案多有慢性肺疾病（Chronic lung disease；CLD），美國小兒科醫學會建議，針對先天性橫膈疝氣出院個案，只要診斷為慢性肺疾病，就該施打予 Synagis，直到兩歲為止。臺灣應跟進此項建議。

伍、衡量指標

一、中程指標（2022）

- (一) 成立先天性橫膈疝氣個案登錄資料庫，婦產科端登錄率達 80% 以上，兒科端登錄率達 90% 以上。
- (二) 提升先天性橫膈疝氣存活率至 85% 以上。
- (三) 產前診斷率提升至 70%，轉診率提升至 90%。
- (四) 三家醫學中心成立先天性橫膈疝氣整合團隊。
- (五) 診斷有慢性肺疾病者，Synagis 施打率提升至 90%。

二、長程指標（2030）

- (一) 個案登錄率：婦產科端達 90% 以上，兒科端達 100%。
- (二) 提升先天性橫膈疝氣存活率至 90% 以上。
- (三) 產前診斷率提升至 80%，轉診率提升至 100%。
- (四) 五家醫學中心成立先天性橫膈疝氣整合團隊。
- (五) 診斷有慢性肺疾病者，Synagis 施打率提升至 100%。

子題四、先天性腎臟與尿路異常（Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract，CAKUT）

壹、背景

先天性腎臟與泌尿道異常涵蓋廣泛的腎臟與泌尿道各種結構異常，占所有先天異常的 2~5 成之多。它是造成兒童慢性腎臟病的最主要原因，而慢性腎臟病於不同階段會造成各種併發症，諸如高血壓、骨頭代謝異常、生長障礙、貧血等等；最終，末期腎臟疾病病童需要長期透析治療或腎臟移植以維持生命，因此對個人生命、家庭幸福、整體社會及國家醫療資源影響甚大。是故，早期偵測和長期追蹤先天性腎臟與泌尿道異常的病童，給予慢性腎臟病照護非常重要。

貳、現況檢討

各國研究顯示，兒童慢性腎臟病原因有 4~5 成是因先天性腎臟與泌尿道異常，而需要透析治療的病童中，3~4 成病因是先天性腎臟與泌尿道異常。臺灣的研究亦顯示，先天性腎臟與泌尿道異常在兒童慢性腎臟病病因中占了將近五成。

偵測先天性腎臟與泌尿道異常，第一個時間點是產前超音波檢查。歐洲一大型研究顯示，藉由對新生兒產前及產後超音波檢查，每千人至少有 1.6 人會有先天性腎臟與泌尿道異常，而其中兩成異常個案產前超音波會遺漏。一項以臺灣新生兒出生通報檔的統計研究顯示，產前超音波檢查結果，先天性腎臟與泌尿道異常發生率每千人僅 0.4 人；此數字看來已嚴重低估，原因除了產前超音波可能遺漏部分案例外，主要是診斷通報可能不完整。如果沒有給予新生兒出生後全面超音波篩檢，有部分先天性腎臟與泌尿道異常者可能因產前超音波報告正常，而未列入長期追蹤。又腎臟疾病一般要到後期才可能有症狀，來看門診時早已達到慢性腎臟病後期了。如何確實掌握這些個案並轉診至包含小兒腎臟科、小兒外科、泌尿科等醫學中心照顧，實為重要。

參、目標

- 一、統計臺灣本土先天性腎臟與泌尿道異常相關數據及分析預後因子。
- 二、落實先天性腎臟與泌尿道異常病童之長期照護。

肆、策略

- 一、成立先天性腎臟與泌尿道異常個案登錄資料庫，由婦產科端及兒科端同時進行登錄作業，以確實追蹤個案進展；婦產科端登錄產前診斷先天性腎臟與泌尿道異常的個案，以利本土發生率及診斷率統計。兒科端於出生後藉由重複超音波或合併電腦斷層、核磁共振、膀胱輸尿管逆流攝影等影像檢查，在確切診斷後登錄。
- 二、增加診斷率：鑒於產前超音波可能遺漏高達兩成，故無論產前超音波有無發現先天性腎臟與泌尿道異常，所有新生兒出生後兩天至一個月內進行腎臟膀胱超音波檢查。建議新生兒出生兩天後檢查，實因新生兒尿較少會影響超音波檢查結果。
- 三、成立兒童慢性腎臟病照護網：透過對先天性腎臟與泌尿道異常個案定期追蹤，及慢性腎臟病的照護，監測各項血液生化指標、血壓、生長情形，了解各類型先天性腎臟與泌尿道異常病童的長期預後並進行改善。

伍、衡量指標

- 一、中程指標（2022）
 - （一）成立先天性腎臟與泌尿道異常個案登錄資料庫，婦產科端登錄率達 80% 以上，兒科端登錄率達 90% 以上。

(二) 新生兒腎臟膀胱超音波檢查一次，以提升先天性腎臟與泌尿道異常診斷率至 85%。

(三) 成立兒童慢性腎臟病照護網，個案追蹤率達 90%。

二、長程指標 (2030)

(一) 先天性腎臟與泌尿道異常個案登錄資料庫之個案登錄，婦產科端登錄率達 90% 以上，兒科端登錄率達 100%。

(二) 新生兒腎臟膀胱超音波檢查一次，提升先天性腎臟與泌尿道異常診斷率至 95%。

(三) 落實兒童慢性腎臟病長期照護，個案追蹤率達 100%。

結語

一、整體中程目標：

(一) 建置登錄資料庫，以確切掌握臺灣之盛行率、疾病特質、治療成效及長期預後。初期可參考癌症登記資料庫之建置模式來建立資料庫。

(二) 評估各項疾病整合服務或照護網之實際需求。依據病患數與相關併發症，考量城鄉醫療資源的差異，規劃全國性整合門診，建立整合性門診流程及臨床照顧。目前臺大兒童醫院有結核病、唐氏症、神經肌肉聯合門診以及雷特氏症可供參考。

(三) 政府規劃前瞻性的建立多體學的資料庫 (Multiomics library) 及診斷中心，整合各種分子診斷、全基因分析等多項工具並建立標準化檢測流程。

二、整體長程目標：

(一) 完成全國性先天性及遺傳性疾病登錄系統，並與其他醫療行政資料整合，以為醫療成效之評估。

(二) 將先天性疾病及遺傳性疾病之診治，利用登錄系統與醫療行政資料的整合，應用於分級醫療網照護，以提高醫療可近性，也避免重複醫療浪費。