

## 新生兒篩檢

胡務亮 簡穎秀 李妮鍾

台大醫院小兒部暨基因醫學部

新生兒篩檢是保障新生兒健康的一項非常重要的醫療措施。新生兒篩檢起源於 40 年前。當時開始了解一項兒童的先天代謝異常疾病—苯酮尿症。這些病人因為無法代謝苯丙胺酸，導致有毒代謝產物在體內堆積而造成腦部的傷害。一些智能不足的孩童，如果尿液中或身體有股異味，可以去檢查他們的體液而達成診斷。苯酮尿症患者如果限制飲食中的苯丙胺酸攝取量，就可以有不錯的飲食治療效果；但是因為智能不足去看醫師而得到診斷的孩子，其智力卻不能恢復。

## 新生兒篩檢之起源

因為並沒有辦法在腦部傷害之前診斷苯酮尿症，在當時 Dr. Guthrie 想到一個方法，也就是「細菌抑制法」以便偵測新生兒血液中是否有苯丙胺酸升高的現象[1]。如果在新生兒期就診斷這種疾病，並立即給予治療。患者就不會產生腦部傷害，這就是新生兒篩檢的起源。再接下來的一段時間，細菌抑制法有繼續的發展。加入的疾病包括：半乳糖血症及高胱胺酸尿症等。另一項極為重要的新生兒篩檢項目，就是先天甲狀腺不足症。這是因為有一些孩子的甲狀腺發育不完全，或甲狀腺素的合成有障礙。因為甲狀腺素是嬰兒腦部發育所需，因此先天性甲狀腺不足症同樣是以智能受損表現，而且相似於苯酮尿症，發病前無症狀，發病後卻無法挽

回。先天甲狀腺不足症是目前最重要的新生兒篩檢項目，其檢驗的方法是酵素免疫法[2]。酵素免疫法後來在新生兒篩檢的應用，還包括先天腎上腺增生等[3]。

台灣在 1982 年開始試行新生兒篩檢，當時所建立的項目有五項：先天甲狀腺不足症、苯酮尿症、半乳糖血症、高胱胺酸尿症等。葡萄糖六酸去氫酶缺乏症。可是在 1982 到 1999 的十幾年當中，並沒有新的疾病加入(1999 年加入先天腎上腺增生)[4]，也就是說整個新生兒篩檢在那一段時間是處於停滯的狀況，在疾病涵蓋的範圍上沒有什麼變化。這應該是一件不合理的狀況，因為新生兒的先天代謝異常疾病種類非常的多，新生兒篩檢又是如此有用的工具，那麼為什麼不能繼續增加篩檢項目呢？那是因為這些疾病的發生率都太低了，比如只有十萬分之一，這樣如果要為某一項疾病開發一種檢查，比如酵素免疫法，那麼每偵測到一個病人所需付出的代價就太高了，因為這些因素，在十幾年的一段時間，新生兒篩檢面貌都沒什麼變化。

## 串聯質譜儀新生兒篩檢

大約在十多年前，在歐美國家發現有一種脂肪酸代謝異常疾病，對孩童健康有很大的影響。這項疾病就是中鏈脂肪酸去氫酶缺乏症(Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase; MCAD)，或簡稱 MCAD

Title: Newborn Screening

Authors: Wuh-Liang Hwu, Yin-Hsiu Chien, Ni-Chung Lee; Department of Pediatrics and Medical Genetics, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

Key Words: newborn screening, inborn errors of metabolism, tandem mass analysis, lysosomal storage disease, Pompe disease

通訊作者連絡處：胡務亮，台大醫院小兒部暨基因醫學部，台北市中正區中山南路 7 號

缺乏症，很多患病的小孩出生幾個月，或幾年內，突然出現低血糖、昏迷等症狀，甚至快速的死亡。脂肪酸是我們身體最主要的能量來源，脂肪酸先要和肉鹼結合後運送到粒腺體中進行氧化。脂肪酸是一個擁有長長的碳串聯的結構，其氧化的過程中經過一個氧化循環，碳鏈就減少兩個碳的長度。在這樣氧化的過程中，不同長度碳鏈脂肪酸所需使用的去氫酶是不一樣的，而 MCAD 就是作用於中鏈脂肪酸。這樣的疾病在歐美國家的盛行率是很高的，可以達到萬分之一。後來美國杜克大學的 Millington 教授想到了一個方法來做診斷，也就是使用串聯質譜儀來分析脂肪酸-肉鹼結合物，也就是 acylcarnitine[5-8]。

質譜儀依字面解釋就知道是去分析物質的重量，以用來鑑定物質的種類。串聯質譜儀就是接三個質譜的裝置。第一段質譜儀首先鑑定物質的質量，並選擇想要分析的種類，讓它進入第二段質譜儀。第二段質譜儀可以將物質打碎，而第三段質譜儀則分析這些碎片的大小。經過這一連串的分質，我們可以知道檢體中有什麼大小的東西，以及它的分裂模式於是便可以依據這些資訊鑑定出檢體中代謝產物的種類及濃度。並且依此來診斷 MCAD 缺乏症。質譜能被應用在新生兒篩檢，還經過另一項技術的演進。質譜儀只能分析離子，因為機器是利用電廠讓離子在真空中飛行才能進行分析。於是如何能讓檢體，比如是血液中的小分子變成離子，而且可以進入真空的電場中，就是首先要克服的問題。對於這項問題，剛開始的解決方法，比如用電子或雷射去撞擊，都不方便去分析大量的檢體。一直到電灑法出現後，可以配合自動進樣器，才能分析大量的檢體，比如應用在新生兒篩檢。

串聯質譜儀 3 段質譜都是用電腦控制與分析，而且動作非常的快速，都是以微秒作為時間的單位。這使得質譜儀可以在一次的進樣中進行多項的分析。目前串聯質譜儀新生兒篩檢主要是進行兩類分析，即胺基酸以及 acylcarnitine。人體有二十多種胺基酸。這些胺基酸有著共同的結構，一個胺基酸，以及一個羧基。同樣的肉鹼可以和有基酸以及不同長度的胺基酸結合形成 acylcarnitine，當然這些化合物的共同結構就是擁有肉鹼。串聯質譜儀可以用電腦控制，很巧妙的利用一些計算，快速分

析這兩類的物質。所以有了這項利器，我們就可以回去看我們本來不能解決的問題；疾病的發生率太低以至於不能發展出可行的檢驗方式。

當一項疾病的發生率是五萬或十萬分之一，我們便要篩檢五萬或十萬的新生兒，才能找到一名患者，於是每找到一名患者所需付出的成本當然是很高。質譜儀是一項很貴重的儀器，但是胺基酸，有機酸，脂肪酸相關的疾病，可能有三十種以上。比如說，如果串聯質譜儀可以篩檢幾十種疾病，那麼每一種疾病篩檢成本就只有總成本的十分之一，於是即使發生率只有十萬分之一的疾病也可以去篩檢了。在台灣，串聯質譜儀新生兒篩檢於 2000 年首先由台大醫院新生兒篩檢中心開始推動，目前則是全面性篩檢，以下便向大家介紹目前這一項的近況[9]。

## 台灣串聯質譜儀新生兒篩檢之現狀

### 胺基酸代謝異常

胺基酸代謝異常疾病方面，以前使用細菌抑制法的苯酮尿症(偵測苯丙胺酸)以及高胱胺酸尿症(偵測甲硫胺酸)都已經納入質譜儀篩檢。有了質譜儀，苯酮尿症篩檢變的精準，幾乎沒有偽陽性，診斷的時間也提早。高胱胺酸尿症在台灣發生率很低，但是高甲硫胺酸血症確偶而被發現，後者目前認為對人體並沒有太大的傷害[10]。

楓糖尿症(支鏈胺基酸代謝異常之一種)則是相當重要的一項疾病。楓糖尿症原本被認為在台灣極為少見，不值得去篩檢，但是後來發現這項疾病在台灣原住民的發生率並不低。這是一項嚴重的疾病，患者會有腦病變，酸中毒等症狀，造成腦傷或死亡。楓糖尿症發生在弱勢的原住民家庭，其預後更是不好。有了質譜儀之後，楓糖尿症正式加入篩檢行列。質譜儀可以偵測血點中的白胺酸及纈胺酸濃度來診斷這項疾病，目前也已經有病例被篩檢出來。早期診斷，明顯改善患者的預後，然而由於楓糖尿症的嚴重性，篩檢只是給了病人一個治療的機會，如何進一步達到滿意的治療成果，可能還需要一段時間的努力。

瓜胺酸血症是串聯質譜儀篩檢疾病中很有趣的一項，它分為兩型，第一型瓜胺酸血症是高血胺

症中的一種，由於尿素循環受阻，血氨無法代謝而導致的高血胺症。患嬰於出生後可能會發生進食不良、嘔吐、昏迷甚至死亡。此症在急性期需要以血液透析移除血胺，在慢性期則以限制飲食蛋白攝取來因應。在新生兒篩檢前，很少有存活的案例，目前已有長期存活的紀錄。第二型瓜胺酸血症是很特別的疾病，一部分患者會以新生兒黃疸來表現，常常被當作新生兒肝炎或膽管閉鎖來處理。其實大部分的患者在一歲左右自己會好起來，並不需要特別的處置[11]。不過少數患者成年之後疾病會復發，甚至需要到肝臟移植，這個疾病在亞洲最為盛行，在歐美很少，所以過去文獻中少有描述。經由日本及台灣的相關研究，我們已經逐漸瞭解這項疾病。一部份瓜胺酸血症第二型患者在成年之後會發生高血胺及肝臟衰竭的症狀，甚至需要換肝。但是全部第二型患者中有多少比例會出現成人症狀，目前還不是很清楚。

### 有機酸血症

有機酸血症是一群複雜的疾病，通常以高血胺來呈現，而且死亡率很高，串聯質譜儀新生兒篩檢對患者預後改變最大的疾病種類，目前比較清楚的是戊二酸血症中第一型以及甲基丙二酸血症。戊二酸血症是有機酸血症中病情進展較為緩慢的，疾病慢慢的傷害腦部，或在身體受到壓力時病情突然惡化。患者在嬰兒期通常呈現低張，但是當腦部基底核受到損害時卻變得像高張型腦性麻痺，患者通常在五、六歲時死亡。新生兒篩檢後，我們發現其實大部分的患者在出生時腦部就已經有空洞化的現象，不過在早期治療後，患者通常只會有輕度的低張與發展遲緩，疾病的預後有了很大的改善[12]。

有機酸血症中在台灣最重要的疾病應該是甲基丙二酸血症了，典型的患者在生下來幾天到幾週後突然發生酸血症、高血胺、昏迷或死亡。患者通常難以度過第一次發作，或僥倖存活卻留下嚴重的後遺症，使此後的治療更加困難。由於維持性治療也是相當複雜，牽涉到血液透析及換肝等手術，也有人認為新生兒篩檢對此疾病不會有幫助。在台灣實施串聯質譜儀篩檢的幾年之中，已經有多位患者被發現，他們通常在幾天大的時候得到新生兒篩檢的診斷。雖然有些孩子在那時已經有了臨床症狀，

但是篩檢的診斷使得特異性的治療得以立即進行，尤其是血液透析。目前的資料指出經由篩檢診斷的甲基丙二酸患者在追蹤期發病的頻率明顯減少，也有孩子接受了肝臟移植，雖然大部分的患者仍有腦傷，關於有機酸血症的治療也算是跨出了一大步[13]。

## 台灣新生兒篩檢之新發展 - 溶小體儲積症之篩檢

新生兒篩檢在最近有一項突破性的發展，就是溶小體儲積症的發展，令人振奮的這項發展是起始於台灣，台大醫院的團隊。溶小體儲積症是因為溶小體中缺某一種水解酵素所引起。其種類非常的繁多，常見有高雪氏症、黏多醣儲積症以及龐貝氏症等。以往這些疾病都沒有治療，所以也不太引起大家的注意，可是近年來酵素補充治療被發展出來，這是利用基因工程的方式，在人類或動物細胞中製造酵素，經過純化後再打入人體，酵素補充治療有先在高雪氏症顯露了良好的治療效果。接著發展的疾病有法布瑞氏症、黏多醣儲積症第一型、第二型、及第六型，以及龐貝氏症[14]。可是藥物上市治療患者一段時間後，發現了一個問題，也就是患者身上的許多病理變化一旦發生後，即使治療也無法回復。這個現象在嬰兒型龐貝氏症特別嚴重，常常治療開始時肌肉的破壞已經太嚴重，病人最後還是無法行動，甚至呼吸衰竭。

許多疾病在早期的症狀並不明顯，但是等到症狀明顯得以診斷時，症狀又已經無法回復，此時新生兒篩檢就可能派上用場。由於台灣的嬰兒型龐貝氏症之發生率特別的高，因此我們就決定自己來發展龐貝氏症的新生兒篩檢。在我們著手開發前，在相關的領域有兩項重要的發展，首先是利用濾紙血片來診斷溶小體儲積症，由於濾紙中的血量很小，因此酵素的反應必需延長到 20 小時，可喜的是溶小體酵素在反應中相當的穩定，因此可以很準確的進行活性測定，第二項進展則是針對龐貝氏症的酵素測定。酸性麥芽糖酶本身的測定並不困難，可是卻受到其他酵素的干擾。在過去我們一定要先進行血球的分離，才能準確的進行龐貝氏症的酵素診斷，不過後來有人研究出來利用一些抑制物來除去

干擾酵素的影響，使得我們可以用濾紙血片來進行龐貝氏症的新生兒篩檢[15]。

龐貝氏症新生兒篩檢的開發過程中，首先將研究用的方法學改進成爲高過量的標準化篩檢作業，因爲檢驗過程較爲繁複，機器手臂的運用也是很重要的部份。另外，最重要的工作就是了解台灣新生兒的酵素分佈，以及如何在幾萬件檢體中，有效率的找出龐貝氏症的患者。我們後來發現龐貝氏症基因的多形性在台灣非常的嚴重，許多新生兒因爲基因多形性而導致酵素活性下降，因此如何將他們和真正的患者分開，就是開發新生兒篩檢工作中最重要的項目。

在過去四年的時間中，龐貝氏症新生兒篩檢有非常良好的成績，我們找到好幾位患病的新生兒，他們得到診斷的時間都小於一個月大，在診斷時孩子的外觀體重、活力、肌肉力量等都和正常新生兒一樣、看不出任何差異[16]。可是進一步的檢查卻發現明顯的症狀包括心臟肥大及肌肉酵素活性升高。這些新生兒在診斷後就立刻接受治療，目前最大的孩子已經有兩歲多。他們除了沒有心臟的問題外，肌肉也能有良好的發展，每一個孩子都可以正常的走路，這和在 5、6 個月大時經臨床診斷才接受治療的患者之預後，有非常大的不同。我們可以說，藥物的開發給了病患治療的機會，可是唯有經過新生兒篩檢，才真正達到治療的目的。

龐貝氏症新生兒篩檢，開啓了溶小體儲積症篩檢的序幕，經過幾年的治療經驗，早期診斷早期治療的需求，已經見於好幾種疾病。例如法布瑞氏症的腎臟病患，如果在出現明顯蛋白尿後再治療是沒有效果的，黏多醣儲積症和高雪氏症的骨頭病變可能是不可逆的，黏多醣儲積症的眼角膜病變和心臟瓣膜病變是不可逆的。甚至，溶小體儲積症引起腦部病變，如果在病患年紀非常小的時候就給予治療，是否還是會有治療的效果，仍是一個令人感到興趣的議題。

基於臨床上的需求，溶小體儲積症新生兒篩檢之可能性，目前正受到廣泛的討論，技術上的發展正快速的在進行，目前利用質譜儀的酵素分析，已經可以應用到 5-6 種疾病。確認診斷及早期治療的方法也逐漸解決。在幾種疾病中，目前進度較快的是法布瑞氏症的篩檢，目前已有初步的篩檢結果，

因爲篩檢出的新生兒都還沒有到治療的年齡，所以也沒有治療的成果，不過因新生兒法布瑞氏症的診斷，所引發後續的家族分析，已經發現有未經分析的家族成員。對於這些家屬，新生兒篩檢是有極大的助益[17]。

## 結語

本文介紹了新生兒篩檢目前的篩檢，也指出當今是新生兒篩檢一個突破的時期。然而新生兒篩檢未來還有一項非常重要的潛在性的運用，也就是常見疾病的預測診斷，尤其是利用基因分析的方法。常見疾病的遺傳因子，目前已逐漸被了解，在大多數的情況是由一些基因的多形性所決定。帶有基因危險因子的人，如果可以減少環境因子的影響，或許可以減低未來發病的機率。所以相關研究成熟後，危險因子的分析將可以在新生兒期進行。這使一個人的人生規劃，將由零歲開始。當然這樣的想法還需要許多配套措施，如倫理的討論，人的平等，保險甚至就業的保障等，然而科技的發展常常早於社會、倫理的準備，但是過去的經驗也告訴我們，科技的攻擊是無法阻擋的。如何善用科技，造福人類，也將是吾等未來努力的方向。

## 推薦讀物

1. Guthrie R, Susi A: A Simple Phenylalanine Method for Detecting Phenylketonuria in Large Populations of Newborn Infants. *Pediatrics* 1963;32:338-43.
2. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, et al: Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr* 1975;86: 670-4.
3. Pang S, Hotchkiss J, Drash AL, et al: Microfilter paper method for 17 alpha-hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:1003-8.
4. Chu SY, Tsai WY, Chen LH, et al: Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in

- Taiwan: a pilot study. *J Formos Med Assoc* 2002;101: 691-4.
5. Chace DH, Hillman SL, Millington DS, et al: Rapid diagnosis of homocystinuria and other hypermethioninemias from newborns' blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1996;42: 349-55.
  6. Chace DH, Hillman SL, Millington DS, et al: Rapid diagnosis of maple syrup urine disease in blood spots from newborns by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1995;41: 62-8.
  7. Chace DH, Millington DS, Terada N, et al: Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative analysis for phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1993;39: 66-71.
  8. Van Hove JL, Zhang W, Kahler SG, et al: Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency: diagnosis by acylcarnitine analysis in blood. *Am J Hum Genet* 1993;52: 958-66.
  9. Huang HP, Chu KL, Chien YH, et al: Tandem mass neonatal screening in Taiwan--report from one center. *J Formos Med Assoc* 2006;105: 882-6.
  10. Chien YH, Chiang SC, Huang A, et al: Spectrum of hypermethioninemia in neonatal screening. *Early Hum Dev* 2005;81: 529-33.
  11. Lee NC, Chien YH, Kobayashi K, et al: Time course of acylcarnitine elevation in neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *J Inher Metab Dis* 2006;29:551-5.
  12. Hsieh CT, Hwu WL, Huang YT, et al: Early detection of glutaric aciduria type I by newborn screening in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2008;107:139-44.
  13. Lee NC, Chien YH, Peng SF, et al: Brain damage by mild metabolic derangements in methylmalonic acidemia. *Pediatr Neurol* 2008;39: 325-9.
  14. Brady RO: Enzyme replacement for lysosomal diseases. *Annu Rev Med* 2006;57:283-96.
  15. Kemper AR, Hwu WL, Lloyd-Puryear M, et al: Newborn screening for Pompe disease: synthesis of the evidence and development of screening recommendations. *Pediatrics* 2007;120: e1327-34.
  16. Chien YH, Chiang SC, Zhang XK, et al: Early detection of Pompe disease by newborn screening is feasible: results from the Taiwan screening program. *Pediatrics* 2008;122:e 39-45.
  17. Hwu WL, Chien YH, Lee NC, et al: Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Hum Mutat* 2009;30: 1397-405.