

國內新生兒先天代謝異常疾病篩檢項目增減可行性之探討

蔣思慧， 蕭廣仁

台北榮民總醫院 教學研究部

註：附錄請參閱 <http://ns.pmf.org.tw> 或 <http://www.nbs.tw/assessment>

中文摘要

國內新生兒先天代謝異常疾病篩檢從民國七十三年一月起展開先期作業及前瞻性篩檢，七十四年七月正式開始全國性篩檢。國內目前政策下常規的新生兒篩檢項目為苯酮尿症 (PKU)、高胱胺酸尿症 (HCU)、半乳糖血症 (GAL)、先天性甲狀腺低能症 (CHT) 及 G6PD 缺乏症，近年來篩檢率已超過 99%。國內自民國 73 年至 91 年篩檢了四百多萬新生兒，CHT、PKU 及 G6PD 缺乏症的發生率較高，分別約為 1/1,800 ~ 1/2,700，1/31,000 ~ 1/35,000 及 1/60；而 HCU 及 GAL 之發生率則較低，分別約為 1/212,000 ~ 1/263,000 及 1/744,000 ~ 1/1,115,000。

國內外近年來發展出一些其他的篩檢項目及技術，如先天性腎上腺增生症 (CAH) 及利用串聯質譜儀 (Tandem Mass ; MS/MS) 篩檢的先天代謝異常疾病。但並非每一種可篩檢出的疾病均符合世界衛生組織 (WHO) 1968 年發表之疾病篩檢指導方針及 1994 年美國 IOM 遺傳風險評估委員會建議的新生兒篩檢展開篩檢的條件。此外國內新生兒篩檢項目及作業系統已執行了二十年，亦適宜檢討是否需刪減或修改篩檢項目。本計畫全面檢討國內的現行的新生兒常規篩檢項目及評估未來可能為適當增加之篩檢項目。

本研究透過網際網路的「搜尋引擎」及「文獻期刊資料庫」，蒐集近年來國內外有關新生兒篩檢、確認診斷方法、治療、監偵及其治療成效的文獻，並將搜尋到的資料建置成「新生兒篩檢項目增減評估研究作業網站」，供後續研究查詢使用。歸納整理蒐集到的相關文獻資料，設計分別適用於「篩檢中心」，「小兒遺傳專科及內分泌次專科醫師」及「遺傳諮詢中心」調查表，用以收集目前國內「非常規」篩檢項目及現行篩檢作業成果，臨床發現相關疾病病患人數及診斷治療經驗與病患之預後，以及對篩檢項目增減之意見。透過「罕見疾病基金會」、「臨床疾患追蹤管理治療中心」、健康局「罕見疾病通報資料庫」，收集與本計畫相關疾病的病患數量、發生率、確診方法、確診單

位及治療成效等相關資料。

透過兩次專家學者會議，由國內小兒遺傳及內分泌次專科醫師、各篩檢中心主持人及國內串聯質譜儀專家討論決議，繼續維持原有五項常規篩檢項目，建議納入為新增之常規篩檢項目，包含 CAH、MSUD、MCAD、GA I、IVA、MMA 等六項疾病。建議進行「先趨性全面篩檢」之項目，包含 BD、ASA、CIT、PA、HMG、2MBCD、BKT、3MCC、MCD、3-Methylglutaconyl-CoA Hydratase Deficiency、2-Methyl-3-Hydroxybutyryl-CoA Dehydrogenase Deficiency 等十一種疾病。其他可利用串聯質譜儀篩檢之疾病項目，現階段不宜進行全面篩檢，建議先進行「先趨性研究」收集更完善的資料後，再行評估。配合上述調整建議，建立了「新增之常規篩檢」項目及建議進行「先趨性全面篩檢」項目的篩檢作業原則，作為未來執行之依據。

為配合新增篩檢項目篩檢時效，建議規定新生兒須在出生後 24 至 72 小時內採血，採集機構採血後須於 24 小時內寄出血片；遞件公司在隔日上午十時前須送達篩檢中心實驗室，實驗室收件後 56 小時內須發出 G6PD、CAH、GAL 及利用串聯質譜儀篩檢項目之陽性通知；陽性個案及轉介醫院應於個案出生後七天（含假日）以內接獲通知，進行適當的確診及防治工作。在新增的新生兒常規篩檢項目及先趨性全面篩檢項目正式實施前，應將整體篩檢流程，自採血、寄送檢體、篩檢中心檢測，至轉介醫院確診、治療及後續的治療監偵系統皆完整規劃建立完善，測試完成後，再行全面正式提供篩檢服務。為符合社會的公平與正義，國內所有新生兒不分地區貧富均應接受新生兒「常規篩檢項目」檢測之服務。此外往後「新生兒常規篩檢項目」內容亦應定期檢討評估，以符合時代醫療科技及知識之進步。

Abstract

Some of the congenital metabolic disorders have no specific clinical symptoms during neonatal period, if not treated early irreversible damages such as mental retardation will occur. The permanent damages can be avoided if these are able to be detected biochemically by neonatal screening in the early stage of life, and treated immediately with appropriate therapy and intervention.

The nationwide newborn screening for inborn error of metabolism in Taiwan has been started in 1985. Congenital hypothyroidism (CHT), phenylketonuria (PKU), homocystinuria (HCU), galactosemia (GAL), and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (G6PD) have been screened routinely. The screening coverage rate in Taiwan has reached 99% since 1996. From 1984.1 to 2002.12, 4,462,600 newborns have been screened. The incidences of CHT, PKU, HCU, and GAL were reported to be about 1/1,800 ~ 1/2,700, 1/31,000 ~ 1/35,000, 1/212,000 ~ 1/263,000, and 1/744,000 ~ 1/1,115,000, respectively. The incidence of G6PD deficiency was estimated to be about 2% (male 3%, female 0.9%) in Taiwan.

In order to review the proper screening items for routine neonatal screening program in Taiwan, we have collected related information and literatures from Internet and databases. A website and literature database <http://ns.pmf.org.tw> were install for this review and future research/clinical usage. After reviewing that information and collecting information and opinions from metabolic/endocrinological pediatricians, screening centers, and genetics counseling centers, a list of candidate items was produced for the expert panel to review. The panel has made the final adjustment of the list and approved the guidelines for the implementation of those tests and the improvement of the screening system to accommodate

the new screening items.

The conclusion from the review has reached following consent recommendations about the adjustment of the items for neonatal screening in Taiwan. 1). the 5 current routine items should be kept, 2). congenital adrenal hyperplasia (CAH), maple syrup urine disease (MSUD), Medium Chain Acyl- CoA Dehydrogenase Deficiency (MCAD), Glutaric Aciduria Type I (GAI), Methylmalonic Aciduria (MMA), and isovaleric academia (IVA) should be included as routine items, 3). biotinidase deficiency, argininosuccinase deficiency, propionic academia, and C5OH-carnitine should be included as routine items for a pilot project, 4). any other disease which could be detected by MS/MS should be considered as a research item only at the present time, 5). any disease incorporated into the routine services, including pilot project items, should have confirmatory diagnosis and follow up treatment system prepared in place before its screening program starts, 6). the positive results of CAH, G6PD, GAL, and MS/MS tests should be referred for follow-up no later than 7 days after birth, 7). the routine screening items should be available to all the newborns non-selectively, 8). the routine screening items should be reviewed periodically.

前言

行政院衛生署於民國七十三年七月公布實施優生保健法後，即參酌先進國家之經驗，著手規劃優生保健工作。國內新生兒先天代謝異常疾病篩檢從民國七十三年一月起展開先期作業及前瞻性篩檢，七十四年七月正式開始全國性篩檢；衛生署亦於民國七十五年九月訂定新生兒先天代謝異常疾病篩檢實施要點，對國內出生的每一個新生兒，全面篩檢特定之先天代謝疾病，以期在有效期間內發現病患，確認診斷，並給予適當治療，以防範後遺症的發生，減輕家庭與社會的負擔，提高人口品質^(1,2)。

國內目前政策下「常規」的新生兒篩檢項目為苯酮尿症（Phenylketonuria；PKU）、高胱胺酸尿症（Homocystinuria；HCU）、半乳糖血症（Galactosemia；GAL）、先天性甲狀腺低能症（Congenital hypothyroidism；CHT）及葡萄糖六磷酸鹽去氫酶缺乏症（Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency；G6PD），近年來篩檢率已超過 99%，是我國政府優生保健政策中重要的一環。依據臨床遺傳疾患追蹤管理中心之統計資料顯示，國內自民國 73 年至 91 年總共篩檢了四百多萬新生兒，先天性甲狀腺低能症、苯酮尿症及 G6PD 缺乏症的發生率較高，分別約為 1/1,800，1/31,400 及 1/60；而高胱胺酸尿症及半乳糖血症之發生率則較低，分別約為 1/263,000（其中有些個案可能是高甲硫胺酸血症，故實際的發生率可能更低一些）及 1/744,000⁽³⁾。

雖然部分特定之先天代謝疾病可以新生兒篩檢的方式來防範後遺症的發生，但並不是所有疾病都適合以新生兒篩檢來防患，依據世界衛生組織（WHO）1968 年發表的疾病篩檢指導方針⁽⁴⁾，國際新生兒篩檢學會⁽⁵⁾及世界各國新生兒篩檢準則⁽⁶⁾，判斷某種疾病是否適合進行全面新生兒篩檢之必要條件有五點，1). 該疾病一旦被發現診斷，有治療或防範後遺症的方法。2). 在新生兒時期，疾病的症狀並不明顯，3). 如不及時治療會急速惡化，導致嚴重的後遺症。4). 有經濟可靠的篩檢方法。5). 該疾病有一定程

度的發生率，在實用上有全面篩檢之必要。

由於科技發達，生物技術日新月異，新的篩檢技術與篩檢項目也因應而生，有部份原本不易篩檢之疾病，也有了快速而可靠的篩檢方法。例如近年來部分歐美國家已有一些大型之篩檢中心利用串聯質譜儀（ Tandem Mass Spectrometry； MS/MS ）應用於新生兒先天性「胺基酸」和「有機酸」代謝異常疾病篩檢，為一省時省人力及增加篩檢項目的篩檢方法⁽⁷⁻¹⁹⁾。本研究室於 89 年度在衛生署計畫補助下，也完成「串聯質譜儀方法應用於新生兒先天性胺基酸及有機酸代謝異常疾病篩檢」之研究，評估結果證明 MS/MS 對胺基酸及有機酸等代謝異常疾病篩檢為一可靠的檢驗方法⁽²⁰⁾；國內的新生兒篩檢中心也陸續引進該等技術。但是否每一種可檢出的先天性代謝異常疾病均符合全面篩檢的要件？是否都能在國內快速有效的確診與治療？國人的發生率、疾病確診治療方法與成效及追蹤治療醫療機構之規劃為本計畫的探討重點。

有些已有篩檢、診斷及治療方法的先天代謝異常疾病，最近也陸續產生國人之發生率數據報告可供評估，如先天性腎上腺增生症（ Congenital adrenal hyperplasia； CAH ）^(21,22)；另有一些在臨床上發現但目前尚不能治療的代謝異常疾病，拜醫藥研究發達之賜，近來已有新的治療的方法在發展中，如裘馨氏肌肉萎縮症(Duchenne Muscular Dystrophy; DMD)^(23,24)、法布瑞氏症(Frabry's disease)^(25,26)..等等，是否應將這些疾病納入為常規全面篩檢項目或為未來可發展之篩檢項目，也為探討之重點。本計畫亦針對評估未來可能為適當增加之篩檢項目進行評估，以提供早期規劃對策的依據。

本研究收集比較國外及國內近年來新生兒先天代謝異常疾病篩檢之相關資料，如篩檢項目及發生率、篩檢檢驗方法、轉介、確認診斷方法，以及治療監偵與治療之成效等，進而評估國內新生兒篩檢項目增減之可行性。另外，針對擬新增之篩檢項目探討導入的策略與步驟，期望能藉此評估結果作為未來國內新生兒篩檢政策調整及實施上的參考。

材料與方法

一、文獻回顧

透過網際網路的「搜尋引擎」及「文獻期刊資料庫」，蒐集近年來國內外有關新生兒篩檢、確認診斷方法、治療、監偵及其治療成效的文獻，並將搜尋到的資料建置成「新生兒篩檢項目增減評估研究作業網站」(<http://ns.pmf.org.tw/>)。

(一) 網際網路資源蒐集

利用 Google 搜尋引擎 (<http://www.google.com.tw/>)，搜尋新生兒篩檢的相關網站，並建立「相關網站連結」(<http://ns.pmf.org.tw/bookmarks.htm>)，其搜尋關鍵字為：「新生兒先天代謝異常篩檢」、「新生兒篩檢」、「新生兒篩查」、「newborn screening」、「neonatal screening」、「inborn errors of metabolism」、「organic acidemia」、「organic aciduria」、「fatty acid oxidation defect」及「各種先天代謝異常篩檢疾病名稱」。共搜尋到約 50 個相關網站，分為以下六類：

1. 台灣地區新生兒篩檢相關網站，共計 4 個。
2. 國外新生兒篩檢相關網站，共計 11 個。
3. 疾病資訊網站，共計 17 個。
4. 病友協會，共計 7 個。
5. 聽力篩檢相關網站，共計 4 個。
6. 倫理議題相關網站，共計 9 個。

(二) OMIM 資料庫相關疾病之連結

以「各種先天代謝異常篩檢疾病名稱」為關鍵字，搜尋 OMIM 資料

庫，並建立「疾病資訊」連結(<http://ns.pmf.org.tw/diseaseOMIM.htm>)。目前有 45 種疾病共 63 筆與 OMIM 網站的資料連結。

(三) 新生兒篩檢疾病相關文獻資料庫 (Neonatal Screening Literature Database) 建置

利用系統性搜尋字串，搜尋美國國家醫學圖書館 PubMed 資料庫 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>) 內相關文獻，經由人工閱讀篩選加註「Chinese population」、「Review/ Evaluation」、「Prevalence/Incidence/Morbidity」、「Phenotype」、「Screening method」、「Screening result」、「Mortality」、「Diagnosis」、「Prognosis」及「Therapy」等分類項目後，建置「新生兒篩檢疾病相關文獻資料庫」(Neonatal Screening Literature Database) (以下簡稱 NSdb)，網址為 <http://ns.pmf.org.tw/nsdb/>。NSdb 係利用 Perl 程式建構，將整個工作流程從文獻蒐集到使用者介面都加以自動化，使用者編輯依疾病分類的個別「專案檔」(Profile) 下之檢索字串、自動檢查非重覆之文獻並利用 Perl LWP⁽²⁷⁾ 從 PubMed 將其論文摘要自動下載，由使用者自下載文獻中篩選以去蕪存菁。

在資料庫的檢索介面設計上，NSdb 採用了 Glimpse⁽²⁸⁾ (<http://webglimpse.org>; Manber & Wu, 1993) 系統為其後端之搜尋引擎，以 Perl CGI 程式建立 Web 介面並呼叫後端之搜尋引擎。在檢索功能方面，NSdb 包含了 Glimpse 系統本身所支援的布林邏輯 (Boolean Logic)、切截 (Trunction)、以及強大的容錯 (Fuzzy) 檢索；此外，還多了本案中另加入的 PubMed uniqueID (PMID) 直接檢索、以疾病專案檔為限制條件之特定範圍檢索、及以人工加值的主題索引 (Subject Index) 為限制條件之檢索。而在回

傳的檢索結果中會包含與先趨性全面篩檢項目的符合條件的文獻之 PMID、各文獻至 PubMed 之超鏈結、以及文獻摘要中包含使用者檢索詞彙的文句之節錄。

目前已收錄十七種先天代謝異常疾病及新生兒篩檢相關文獻，總計約 2,500 筆。已完成分類鍵入共 825 筆，後續計畫及工作可繼續維護並加入新的分類紀錄，以提供後續研發之參考資料查詢及臨床研究服務使用。

二、國內新生兒篩檢及相關疾病診斷治療現況調查

(一) 調查表設計

閱讀蒐集到的新生兒篩檢相關文獻資料及專業書籍，歸納整理後設計三份調查表分別適用於篩檢中心，小兒遺傳專科及內分泌次專科醫師，及遺傳諮詢中心，用以收集國內新生兒篩檢及相關疾病診斷治療經驗及現況。

1、篩檢中心調查表 (見附錄：<http://ns.pmf.org.tw/>)

調查表之目的為收集目前國內三家篩檢中心提供的「非常規」篩檢項目及篩檢方法，篩檢作業流程及篩檢成果，以及對篩檢項目增減之意見。先以郵寄方式請國內三家新生兒篩檢中心填寫調查表，再以實地訪查篩檢中心以確認調查表之內容與篩檢作業之實況。

2、小兒遺傳專科及內分泌次專科醫師意見調查表 (見附錄)

調查表之目的為借重國內小兒遺傳專科及內分泌次專科醫師臨床經驗，提供相關疾病的「病患數」、「診斷」、「治療」、「治療監偵方法」、「治療預後」及對篩檢項目增減之建議。選擇 15 位國內醫學中心之小兒遺傳專科醫師及內分泌次專科醫師，徵詢同意接受訪談或填寫

調查表後，郵寄調查表給醫師們填寫，並安排與同意訪談的醫師會面訪問。(見附錄)

3、遺傳諮詢中心調查表

經由衛生署國民健康局將調查表行文(發文字號，國健婦字第 0920401517 號)給國內十家遺傳諮詢中心(見附錄)，以調查國內各遺傳諮詢中心提供相關先天代謝異常疾病的確認診斷之能力。

- (二) 透過「罕見疾病基金會」，收集與本計畫相關疾病的病患數量、診斷方法、診斷單位、診斷所需時間與費用等相關資料。
- (三) 透過國民健康局委辦之「臨床疾患追蹤管理治療中心」，收集與本計畫相關疾病的病患數量、發生率及治療成效等相關資料。
- (四) 透過國民健康局「罕見疾病通報資料庫」，收集與本計畫相關疾病的病患數量及存歿情形。

三、舉辦專家學者會議

依據彙集整理國外及國內的資料及統計數據，初步擬定國內新生兒常規篩檢項目增減之可行性草案。93 年 2 月 4 日由衛生署國民健康局召開會議，邀請國內小兒遺傳或內分泌次專科醫師、各篩檢中心主持人及國內串聯質譜儀專家，一同討論形成共識後，修訂完成增減項目之建議案。

四、新增常規篩檢項目導入的策略與步驟之規劃

參考國內、外文獻及專家學者的經驗，針對新增之篩檢項目依據「篩檢作業時效」、「篩檢項目及方法」、「確診方法」、「治療原則」及「治療監偵方式

」，擬定篩檢作業原則草案。93年3月24日召開會議，邀請小兒遺傳專科醫師、各篩檢中心負責人及衛生主管，一同討論評估新增篩檢項目的「篩檢作業原則」與規劃各項疾病之轉介醫院系統，及檢討整體篩檢系統作業時效標準。

結果與討論

一、 新生兒篩檢原則與指導方針及倫理考量

部分先天代謝異常篩檢在新生兒期沒有明顯症狀，若不及早治療可能會導致智能障礙或死亡，如果能早期發現，給予適當治療或預防，能使該等病患正常的成長或將疾病的後遺症降至最低，減輕家庭與社會的負擔。先天代謝異常疾病可考慮藉由新生兒篩檢來預防，但並不是所有疾病都適合以新生兒篩檢來預防，世界各國相關專家、學者、協會發表之先天代謝異常疾病及新生兒篩檢相關文獻（4-6, 29-38）（見附錄），主要均以世界衛生組織（WHO）1968年於日內瓦發表的篩檢指導方針⁽⁴⁾（見附錄）為依據。綜合以上各國及國際組織發表之原則及指導方針，判斷某種疾病是否適合進行新生兒篩檢，必要條件有下列幾點：

- (一) 該疾病一旦被發現診斷，有治療或防範後遺症的方法。
- (二) 在新生兒時期，疾病的症狀並不明顯。
- (三) 如不及時治療會急速惡化導致嚴重的後遺症。
- (四) 有經濟可靠的篩檢方法。
- (五) 該疾病有一定程度的發生率，在實用上有全面篩檢之必要。

依據此原則，有些疾病不宜列入常規篩檢的服務項目，例如 Nonketotic Hyperglycinaemia (NKH)，目前文獻報導治療效果不佳^(39, 95)；另外亦可能為該疾病不會有臨床症狀，如 Histidinaemia, Hyperlysinaemia, Hyperprolinaemia Type I 等疾病^(40, 41)，因此國外新生兒篩檢評估報告，建議這兩種類型疾病均不宜納入篩檢⁽³⁵⁾。

「發生率」亦為考量重點，部分疾病發生率有種族及地區差別，例如在白人歐美國家中，CF 發生率較高^(42,43)，因此新生兒篩檢評估報告多建議將 CF 列入常規篩檢^(35,38)。在 G6PD 缺乏症高發生率區域如：東南亞、中東、東地中海國家及中國南方地區，WHO 則建議將 G6PD 缺乏症列入常規篩檢項目⁽⁶⁾。

「確認及鑑別診斷」為新生兒篩檢流程中重要的一環，必須能於最有效時間內對篩檢陽性個案作成確認及鑑別診斷，病患才能及早開始正確治療，得以防範後遺症的發生。1994 年美國 IOM 遺傳風險評估委員會⁽³⁰⁾ 建議新生兒篩檢必須符合下列條件方可展開：

- (一) 對新生兒有明顯益處。
- (二) 具備確認及鑑別診斷系統。
- (三) 病患的治療與後續監偵系統已完備。

新生兒篩檢服務的後續確認診斷、治療及完備的監偵系統，並非篩檢中心(實驗室) 能夠獨立提供。綜合以上考量要點，包含有關國內相關疾病的發生率、確認與鑑別診斷、治療及追蹤治療現況等，以及國際新生兒篩檢指導原則，將作為評估國內新生兒篩檢常規項目增減之可行性之依據。

新生兒篩檢時會面臨到三部份的倫理考量，一為篩檢前的告知，二為罹患篩檢疾病患者的權益，三為篩檢服務的公平性。

聯合國世界衛生組織於 1997 年會議中提出，雖然進行各種遺傳檢測前應有完整的「知情同意」(Informed Consent) 過程，然而新生兒篩檢基於對新生兒之最大利益，應是強制而免費的，不一定需要正式同意，但應於篩檢前應告知父母篩檢之意義、目的及相關處理的完整資訊⁽⁴⁴⁾。因此，篩檢前的告知與衛教便顯得

相當重要，目前國內各醫療院所主要以發放衛教單張來提供新生兒篩檢相關的資訊。但對疾病篩檢檢查內容、目的及疑陽性個案情況說明不夠清楚，若發生疑陽性結果易造成父母心理緊張與壓力，此外對於篩檢結果正常者可能發生的偽陰性說明亦不足，萬一有偽陰性結果發生時，將引起醫病關係不良。尤其未來將新增常規篩檢項目，疾病種類眾多，疾病表現不一，因此須提供完整資訊，以免造成父母不安。建議應加強採集機構人員對父母的衛教，提供完善的疾病資訊，並仔細說明篩檢可能的結果與異常個案的處理方式。針對陽性個案家庭，國內遺傳諮詢中心亦應提供完善的遺傳諮詢服務。

另一方面，由於新生兒篩檢目前為全國性公共衛生政策，非個人自願檢查，病患的個人權益不應因此而受損。然而，目前國內健康人壽保險投保人告知事項中，規定被保人需告知是否曾患「蠶豆症」，文中對患病定義不明確（意指 G6PD 缺乏或食用蠶豆發生臨床症狀）。且新生兒篩檢 G6PD 缺乏症為全國性公共衛生政策，非個人自願檢查，亦無證據顯示成人患者會因 G6PD 缺乏而增加嚴重健康風險。要求投保人必須告知是否罹患「G6PD 缺乏症」遺傳疾病，不合乎倫理概念，建請健康局儘速與財政部相關單位溝通，刪除告知事項中此項規定，以保障病患權益。目前保險公司對於先天性疾病多不予理賠，有部分專業人士表示，應以被保險人是否知情作為理賠與否的條件。新生兒常規篩檢非個人自願檢查，若因此拒絕理賠，有損病患權益，未來新增多項新生兒篩檢常規項目，此類爭議情形也會增多，建議有關單位應就此爭議先行尋求解決方案。

新生兒篩檢為國家重大之公共衛生政策，屬於社會的公益服務，並非營利事業，不應因自費與否而影響到不同地區或貧富的新生兒接受不同的篩檢服務項目，也違背了 WHO 及國際公認的篩檢倫理規範^(38,44)。為符合社會的公平與正義，國

內所有新生兒不分地區貧富均應接受新生兒「常規篩檢項目」檢測之服務。

二、國內、外新生兒篩檢現況

經由多方的調查，取得國內、外目前新生兒篩檢規模、疾病項目、篩檢方法，與篩檢成果等相關資料。

(一) 國內新生兒篩檢現況

1、新生兒常規篩檢成果

國內新生兒先天代謝異常疾病篩檢從民國七十三年一月起展開先期作業及前瞻性篩檢，七十四年七月正式開始全國性篩檢。目前政策下常規的新生兒篩檢項目為「苯酮尿症 (PKU)」、「高胱胺酸尿症 (HCU)」、「半乳糖血症 (GAL)」、「先天性甲狀腺低能症 (CHT)」及「葡萄糖六磷酸鹽去氫酶缺乏症 (G6PD)」，79 年的篩檢率達到 80%，85 年的篩檢率已達到 99%，近年的篩檢率保持在 99.5% 以上。

根據國民健康局及臨床遺傳疾患追蹤管理中心資料統計 (見附錄) 顯示，民國 73 至 91 年期間，共篩檢四百多萬新生兒，CHT 發生率約為 1/1,800~ 1/2,700；PKU 發生率約為 1/31,000 ~1/35,000；HCU 發生率約為 1/212,000 ~ 1/263,000 (其中部分為高甲硫胺酸血症，故實際發生率應更低)；G6PD 缺乏症發生率約為 1/60 (由於早年的確認追蹤率較低，若以近五年篩檢結果統計，G6PD 缺乏症發生率約為 1/50)；臨床遺傳疾患追蹤管理中心統計 GAL 發生率約為 1/744,000，但健康局統計表中確認 GAL 個案數只有四人，似乎遺漏已知的確認個案，導致發生率偏低至 1/1,115,000。比對國民健康局及臨床遺傳疾患追蹤管理中心提供之國內

新生兒篩檢成果統計表，兩者的統計數據有些出入，尤其是 GAL 的發生率相去甚遠。建議健康局重新檢討及確認統計表中的病患人數，得以確知國人的發生率。

2、新生兒常規篩檢作業現況

目前的新生兒常規篩檢作業皆依民國 86 年 3 月修訂之新生兒先天性代謝異常疾病篩檢作業手冊(<http://ns.pmf.org.tw/nsmanual/>) 內規範的作業原則執行，採集機構應於新生兒出生 2 ~ 5 天內 (餵奶滿 24 小時後) 採集腳跟血，檢體陰乾後兩天內寄出。篩檢中心收到檢體後，在 24 小時內發出 G6PD 缺乏症陽性通知，半乳糖血症篩檢陽性個案則須立即電話通知，其他項目則約在 3 ~ 5 天內發出報告。疑陽性個案須通知採集機構採複檢檢體，陽性個案則轉介至指定轉介醫院，陰性報告直接寄回採集機構。

依三家篩檢中心所提供的資料統計目前實際的新生兒篩檢時效 (見附錄)，顯示只有 60 ~ 80 % 新生兒的檢體能於七天內送達篩檢中心，對於發病較早的疾病，有失去篩檢先機之虞。

3、新生兒常規篩檢疾病之治療成效

新生兒篩檢的主要目的在於早期發現、早期治療，將疾病的傷害減至最低⁽⁴⁵⁾，因此病童的預後、生長發育及智商發展情形是新生兒篩檢重要的成果。由「臨床遺傳疾患追蹤管理中心」及小兒遺傳專科醫師提供之資料顯示 (見表一)，新生兒篩檢發現之 CHT 個案，身高體重發育與一般平均值相差不多，智商發展部分則依個案的年齡進行不同的智力評量。三歲以下暫時型患者的智力發展在一般正常範圍內，三歲以下永久型

個案有輕度落後情形，年齡較大患者智能發展皆在正常範圍內，與一般兒童發展相同。其中有 35 名個案死亡，應再確認死亡原因；159 名個案失聯，應由遺傳疾患追蹤管理中心或委由公共衛生系統積極追蹤確認治療狀況，以避免前功盡棄。

PKU 個案若早期發現，經由鑑別診斷後接受正確治療且控制良好，身長發育與智能發展可望落在中等範圍以上^(46,47)。Severe 個案為早期檢出之個案，未經鑑別診斷，而以典型 PKU 飲食治療，2 歲才被診斷為輔酶（Tetrahydrobiopterin；BH4）缺乏型 PKU 而改變治療方式，以至於錯失治療最佳時機。本案亦顯示有效之確認鑑別診斷系統在整個新生兒篩檢作業中的重要性。

四位新生兒篩檢發現的 HCU 個案，一名 16 歲，智能正常但有深度近視眼；另三位（10 歲、9 歲及 2 歲）的病患智能及視力目前正常。新生兒篩檢發現六名 GAL 病患，其中四名為典型（Gal-1-phosphate uridylyltransferase deficiency）病患，年齡最大的已 19 歲，智能正常，目前就讀大學一年級；一名 10 歲，目前失聯，預後不明；兩名年齡較小（< 3 歲），目前預後良好。另兩名 GAL 病患為（Galactokinase deficiency），預後不明確。G6PD 缺乏症個案部分，因及早對病患提供預防諮詢及衛教，小兒科醫師表示近年來在臨床上已罕見新生兒黃疸換血⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾ 病例。整體而言，五項新生兒篩檢常規項目，篩檢出的病患大多可在出生後一個月內開始治療，其預後普遍都在正常範圍內。

4、篩檢中心提供之自費項目及篩檢情形

(1) 三家篩檢中心提供之新生兒篩檢自費項目

三家篩檢中心除了五項常規篩檢項目外，皆提供民眾自費篩檢項目，包括先天性腎上腺增生症（CAH）及利用串聯質譜儀（Tandem Mass；MS/MS）篩檢的先天代謝異常疾病。CAH 篩檢收費 100 元，MS/MS 篩檢為 300 或 400 元。利用 MS/MS 篩檢先天性代謝異常疾病的項目（見附錄），三家篩檢中心不盡相同，台大醫院新生兒篩檢室提供 19 項，台北病理中心新生兒篩檢室提供 33 項，而衛生保健基金會附設醫事檢驗所則提供 30 項。

(2) CAH 篩檢現況

民國 89 年 3 月台大新生兒篩檢室展開自費新生兒 CAH 篩檢，另兩家中心則陸續跟進。至 92 年下半年，三家中心共篩檢近六十萬名新生兒，篩檢疑陽性率介於 0.8 % ~ 1.3 % 之間，共篩檢出 40 名確認個案，發生率約為 1/15,000 (表二)。其中 15 名個案的預後良好，另 25 名個案的預後不明確 (表三)，應繼續追蹤確認其治療及預後狀況，以茲確認國內醫療單位對 CAH 個案治療之能力與成效。國內 CAH 新生兒篩檢先趨性研究的文獻報導，國人 CAH 發生率為 1/14,800⁽²²⁾，與世界其他各國所報導的發生率相近^(51,52)。國內亦有團隊研究國人 CAH 帶因者（CYP21 基因突變）的比例，依此推算出國內的 CAH 發生率至少約為 1/28,000⁽²¹⁾；比對目前篩檢中心統計出的發生率（1/15,000），現行篩檢敏感度應已符合篩檢需求。

(3) MS/MS 篩檢先天性代謝異常疾病之現況

利用 MS/MS 可篩檢出胺基酸代謝異常、有機酸代謝異常及

脂肪酸代謝異常等三群疾病，目前可用此方法篩檢或診斷出三十幾種先天代謝異常疾病^(7-19, 53-56)。由三家篩檢中心填寫的調查表及其他相關統計資料顯示，民國 90 年 8 月開始，三家篩檢中心陸續利用 MS/MS 提供民眾自費新生兒篩檢 19 種以上（不包括 PKU 與 HCU）的罕見先天性代謝異常疾病，至 92 年 10 月共篩檢新生兒 215,743 人次，總篩檢疑陽性率為 0.75%，共發現 17 名病患（表三）。其中有 6 名 3-甲基巴豆醯輔酶 A 羧化酶（3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase Deficiency；3MCC）缺乏症患者，4 名瓜胺酸血症（Citrullinemia；CIT）患者，3 名楓漿尿病（Maple Syrup Urine Disease；MSUD）患者，2 名戊二酸血症第一型（Glutaric Acidemia Type I；GA I）患者，1 名甲基丙二酸血症（Methylmalonic Acidemia；MMA）患者，1 名非酮性高甘胺酸血症（Nonketotic Hyperglycinemia；NKH）患者。

醫師視 3MCC 及 CIT 病患的狀況給予治療或觀察，目前這 10 名病患之預後良好。3 名 MSUD 個案都是原住民，其中兩名目前預後良好；另一名個案出生後五天採血，篩檢中心於五天後才收到檢體，該病患也於收檢當日(十天) 發病送醫診治，其篩檢結果雖偏高，但複檢追蹤時已被臨床醫師確診，該個案之預後目前尚不能確定。GA I 個案中一名預後良好，另一名則待確認。MMA 個案出生後三天發病，其篩檢結果偏高，但複檢追蹤時已被臨床醫師確診；該病患後來接受換肝手術，目前預後良好。NKH 患者篩檢結果偏高，但複檢追蹤時已死亡(表三)。由上述 MMA、MSUD 及 NKH 患者的發病時間及其預後顯示篩檢時效之重要性。若要導

入為常規服務項目，宜對現有篩檢作業系統重新檢視，調整作業標準以配合其時效需求。

就單項疾病而言，酪胺酸血症（Tyrosinemia）、異戊酸血症（Isovaleric Acidemia；IVA）與 3-甲基巴豆醯輔酶 A 羧化酶缺乏症/ 3-羥基-3-甲基戊二酸尿症（3MCC / 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Aciduria；HMG）篩檢疑陽性率較高。

（二）國外新生兒篩檢現況

1、世界各國現行新生兒篩檢項目

「新生兒先天代謝異常疾病篩檢」在許多先進國家已經行之有年且成效卓越，目前較常見的篩檢疾病有 PKU、CHT、HCU、生物素酶缺乏症（Biotinidase Deficiency；BD）、CAH、囊性纖維化症（Cystic Fibrosis；CF）、GAL、G6PD 缺乏症、MSUD、中鏈醯基輔酶 A 去氫酶缺乏症（Medium Chain Acyl- CoA Dehydrogenase Deficiency；MCAD）、鐮刀型細胞貧血症（Sickle Cell Anemia；SCD）、酪胺酸血症（Tyrosinemia）...等。篩檢的疾病項目及篩檢方法，隨著國家區域或人種不同而有所差異；歸納網站資料、文獻報導及與國外新生兒篩檢專家意見交發現絕大部分國家均將 PKU 與 CHT 列為常規項目。涵蓋 GAL 及 CAH 為常規的國家相對較少，少數國家將 MSUD、HCU 及 MCAD 列入篩檢項目。東南亞及東地中海國家及地區大多將 G6PD 缺乏症列入常規篩檢項目。較多白人歐美國家將 CF 列入常規，少部分國家選擇篩檢 BD，SCD 或 TOXO（見附錄）。

國內現有「常規篩檢」項目，也普遍為世界各國常規篩檢項目之一

，以美國為例，包含國內現有五項常規篩檢項目的州數，有日漸（2000~2004）增加的趨勢^(32, 57, 58)，足見其重要性。（詳見表四）

2、比較各國 MS/MS 篩檢疾病項目

每個國家或地區利用 MS/MS 進行新生兒篩檢的疾病項目不盡相同（見附錄），目前澳洲⁽¹³⁾、德國⁽⁷³⁾、日本⁽⁶⁹⁾、英國⁽³⁵⁾、美國⁽⁵⁸⁾大多為部分區域進行此類疾病篩檢或先趨性篩檢。

3、國外各單位建議之新生兒篩檢項目

各國亦有針對新生兒篩檢項目進行評估報告並建議篩檢項目。以美國為例，各州的新生兒篩檢項目不盡相同，篩檢項目數自四至三十餘項不等^(57, 58)。美國 March of Dimes Birth Defects Foundation 建議新生兒最少應接受十項疾病篩檢，包括 PKU、CHT、HCU、BD、CAH、GAL、MSUD、MCAD、SCD 及聽力篩檢⁽⁷⁴⁾（2005 年建議項目增加，參見後誌）。英國 Health Technology Assessment 亦有三份新生兒篩檢評估報告⁽³⁵⁻³⁷⁾，進行文獻及臨床資料分析，各自提出建議項目，包括 PKU、CHT、BD、CAH、GAI、MCAD 及 CF 等疾病。另外，紐澳人類遺傳協會針對紐澳的情形，於 1999 年曾發表新生兒篩檢方針⁽³⁸⁾，建議應列入常規篩檢之疾病項目包括 PKU、CHT 及 CF（見附錄）。WHO 則建議在 G6PD 高發生率地區，G6PD 應列入常規篩檢之疾病項目⁽⁶⁾。

三、列入評估之篩檢疾病項目

經由上述資料比較整理，除了國內五項常規篩檢項目以外，將國內「非常規篩檢」的疾病項目，分成四類列入評估（見附錄），分別為：

- (一) 國外部分地區將此疾病列入新生兒常規篩檢項目，已有良好成效，且在國內有一定的發生率，包括 CAH 及 MSUD 兩項，代碼 A。
- (二) 國外部分地區將此疾病列入新生兒常規篩檢項目，並且有很好的成效，但此疾病國人的發生率不明確，包括 BD、CF、SCD、MCAD 等四項疾病，代碼 B。
- (三) 國外已有少部分地區列入 MS/MS 項目，但國內發生率或治療預後情形不明確之疾病，包括精胺丁二酸酶缺乏症(Argininosuccinase Deficiency ; ASA)、CIT、戊二酸血症第一型(Glutaric Acidemia Type I ; GAI)、IVA、MMA... 等三十六項，代碼 C。
- (四) 其他疾病，可能為目前已有適當篩檢方法但無有效治療方法的疾病，或為已有治療方法但無恰當篩檢方法的疾病，包括裘馨氏肌肉萎縮症 (Duchenne Muscular Dystrophy ; DMD)、高雪氏症 (Gaucher's Disease)、威爾森氏症 (Wilson's Disease)、法布瑞氏症 (Fabry's Disease)、膽道閉鎖症(Biliary Atresia)、先天性弓蟲症 (Congenital Toxoplasmosis) 及嚴重複合免疫不全 (Severe Combined Immunodeficiency ; SCID) 等七項，代碼 D。

相關疾病之介紹 (<http://ns.pmf.org.tw/diseaseOMIM.htm> , 詳見附錄) 及部分疾病文獻內容以收錄於工作網站 (NSdb, <http://ns.pmf.org.tw/nsdb/>) 中, 可提供臨床及進一步研發使用。

四、列入評估之篩檢疾病項目國內診斷與治療現況

為了評估新增為常規篩檢項目之需求, 及其鑑別確診與治療系統之國內現況, 針對國內小兒遺傳專科及內分泌次專科醫師, 遺傳諮詢中心, 罕見疾病基金會

，國民健康局「罕見疾病通報資料庫」探討了解國內對該等疾病的確診方法、治療方法、治療預後及發生率現況。

(一) 國內小兒遺傳專科醫師意見與治療經驗

爲了解目前國內新生兒篩檢相關疾病的治療與確認診斷情形，我們寄送了 15 份意見調查表請國內小兒遺傳專科醫師及具相關疾病治療經驗醫師填寫，共回收 12 份。此外亦親自拜訪 9 位醫師（見附錄），訪問其對篩檢項目增減意見及相關治療經驗。

1、現有五項新生兒「常規篩檢」項目之意見

五項新生兒常規篩檢項目中，12 位專科醫師皆建議 PKU 及 CHT 應繼續維持；8 位醫師贊成 GAL 及 HCU 繼續維持篩檢，1 位建議再評估，3 位建議刪除，理由是此二疾病的發生率較低。G6PD 缺乏症則有 9 位醫師贊成維持，1 位建議再評估，2 位建議刪除，理由爲目前醫療水準與衛教經驗足夠於臨床發現並治療，較不須進行新生兒篩檢（見附錄）。整體而言，針對現有新生兒常規篩檢項目，醫師們多持贊成繼續篩檢。

2、其他考慮「新增項目」之意見統計

就非現行常規篩檢疾病部分，12 位專科醫師意見調查結果（見附錄）。A 類疾病之 CAH 及 MSUD，皆有 9 位醫師贊成篩檢，2~3 位無意見，1 位醫師不建議將楓漿尿病納入常規篩檢項目。B 類疾病中，僅 MCAD 有 6 位醫師贊成納入常規篩檢項目中，其餘三項疾病，醫師較傾向於不納入常規篩檢或無意見。

C 類疾病中，超過 6 位專科醫師建議納入常規篩檢的項目有 ASA、CIT、GA I、IVA、MMA、PA、3MCC、Tyrosinemia Type I 及 Type II 等九項，其餘項目多為無意見。另外 C 35 (3-甲基戊烯二醯輔酶 A 水和酶缺乏症 (3-Methylglutaconyl-CoA Hydratase Deficiency; MGA I) 為計畫後期才增列，雖未列於醫師意見調查表中，補件詢問醫師意見，2 位醫師不建議納入，其他醫師則無回應。

D 類疾病中，DMD、Gaucher's Disease 及 Wilson's Disease 等三項疾病，醫師多不建議納入常規篩檢中。Fabry's Disease、Biliary Atresia、Congenital Toxoplasmosis 及 Severe Combined Immunodeficiency (SCID) 等四項，亦為計畫後期才新增之評估項目，故未列於意見調查表中。雖再次補件詢問，醫師大多不表意見或不建議納入常規篩檢中。

3、國內相關疾病病患預後情形

為比較「早期發現治療」與「發病後治療」兩者的預後情形，將病患分為兩組，一組為新生兒篩檢發現的個案，另一組為臨床發現的個案。新生兒篩檢發現 7 種疾病的 57 名個案中，30 名目前預後良好，1 名 NKH 追蹤複檢時即死亡，其餘 26 名個案則預後不明 (表三)。

臨床發現 22 種相關疾病的 145 名個案中，31 名目前預後良好，14 名為中度殘障，22 名預後不佳為嚴重病患，46 名病患死亡，其餘 35 名個案則預後不明 (見附錄)。

新生兒篩檢發現的個案種類較少 (7 種)，臨床發現的疾病種類 (22 種) 及病患數較多。比較兩者以 GA I、MMA 與 MSUD 患者的預後差異較明顯，及早治療可有效改善預後，而 CIT 及 3MCC 二項則差異較不

明顯，NKH 則無論篩檢與否似乎預後均不佳。CAH 國內已有研究指出，藉由新生兒篩檢早期發現並正確治療，可有效避免病患死亡及後遺症發生⁽²²⁾。

以醫師提供之治療經驗看來，以 MSUD、MCAD、ASA、CIT、GA I、IVA、MMA、HMG、多發性羧化酶缺乏症（Multiple Carboxylase Deficiency；MCD）、Ornithine Transcarbamylase Deficiency（OTC）等疾病，「無症狀期治療」比「發病後治療」成效為佳。

(二) 國內遺傳諮詢中心列入評估之篩檢疾病項目的確診檢驗現況

「確認及鑑別診斷」為新生兒篩檢流程中重要的一環，必須能於最有效時間內對篩檢陽性個案作成確認及鑑別診斷，病患得以及早開始正確適當治療，以防範後遺症的發生。為了解國內各遺傳諮詢中心的確認診斷檢驗能力，健康局行文國內十家遺傳諮詢中心，就列入評估的疾病項目，調查各中心可提供之確診檢驗項目（見附錄）。依據調查資料顯示，國內目前完全無法提供任何確認診斷檢驗的疾病項目為 Isobutyryl-CoA Dehydrogenase Deficiency、2-Methylbutyryl-CoA Dehydrogenase Deficiency 及 2,4-Dienoyl-CoA Reductase；其餘疾病項目國內目前均有部份協助確診檢驗方法（如：氣相層析質譜分析（GC-MS）、高效液相層析儀（HPLC）、胺基酸分析儀（AAA）、串聯質譜儀（Temdem Mass）、酵素活性分析、或部份基因突變分析等）。但國內目前可做酵素活性分析確診的項目僅有 BD、MMA、PA、3MCC 及 Gaucher's Disease 五項。

(三) 「罕見疾病基金會」協助轉送國外確診檢驗現況

由於前述部份疾病國內尚未建立酵素活性分析方法，目前部分個案透

過「罕見疾病基金會」協助，將疑似病患的檢體送到國外實驗室進行酵素活性分析進行確認診斷。民國九十一年及九十二年度，透過基金會外送 21 個案檢體至美國、加拿大、澳洲及瑞士等國之實驗室進行檢測，疾病項目包括 MSUD、3MCC、GA I、GAL、HCU、PA、MMA、Carbamoylphosphate Synthetase Deficiency (CPS I) 及 OTC 等項目 (見附錄)。檢測費用 1~2 萬元不等，平均需一至二個月時間才能完成確診。對於未來新增的「常規篩檢」疾病，宜於國內實驗室發展相關酵素活性分析系統，以爭取確診時效。

(四) 國民健康局「罕見疾病個案通報資料庫」相關疾病患者資料

為了解國內罹患評估疾病項目的患者人數及現況，經查詢國民健康局「罕見疾病個案通報資料庫」(資料統計至民國九十三年三月十七日止)內相關疾病資料，包括通報個案數及死亡個案數。資料庫內共收錄 33 種待評估疾病項目 (包括三種常規篩檢項目：PKU，HCU，GAL)，其中以 PKU、HCU/Hypermethioninemia、MSUD、GA I/GA II、MMA、DMD、Wilson's disease 等疾病的個案數較多 (見附錄)。但資料庫中登錄的個案數目較小兒遺傳醫師提供之數據為低，且死亡個案比例較臨床經驗明顯偏低。造成資料庫與臨床數據間差異的可能原因包括 1.) 資料庫建置的時間較短，未包含以往的個案；2.) 部分個案未通報；3.) 個案死亡未通報；4.) 小兒遺傳專科醫師提供之數據包含不同醫師提供之重複個案。建議健康局應與各醫療單位再次確認病患資料，更新資料庫內容，才能詳實反應國人罕見疾病發生率及治療結果現況。

五、專家學者會議之共識意見

經調查國內外新生兒篩檢現況及相關疾病的文獻資料後，衛生署國民健康局於民國九十三年二月四日由召開專家會議，邀請國內 8 位小兒遺傳專科醫師、三家篩檢中心主持人及串聯質譜儀專家，共同探討國內新生兒常規篩檢項目增減之可行性。會中討論兩項主題，1.) 檢討現有新生兒篩檢常規項目，2.) 討論新增新生兒篩檢常規項目的原則及可能新增的篩檢項目。

會議決議依據前述新生兒篩檢指導原則及國內外相關資訊，將列入評估的疾病分為六大類：第一類為建議維持之常規篩檢項目；第二類為建議考慮納入常規篩檢之新增項目；第三類為建議進行先趨性全面篩檢之項目；第四類為建議考慮進行先趨性研發評估之項目；第五類為建議目前暫不考慮進行篩檢之項目；第六類為尚待發展及探討之項目。（詳見表五）

(一) 現行新生兒篩檢常規項目之檢討

逐項討論五項新生兒常規篩檢項目，評估國外發展趨勢及國內篩檢成效，決議現行的 PKU、HCU、CHT、GAL 及 G6PD 缺乏症均應繼續維持，不宜減少。其中 GAL，HCU，及 G6PD 缺乏症未來宜定時繼續監偵評估。

(二) 建議考慮納入常規篩檢之新增項目

包含 CAH、MSUD、MCAD、GA I、IVA 及 MMA 六項疾病。此類疾病具備簡易可靠的篩檢方法及有效的治療方法，早期發現早期治療之成效較發病後才治療為佳。在國內皆有一定的發生率，CAH 國人的發生率約為一萬五千分之一，且國內有研究指出，藉由新生兒篩檢早期發現並正確治療，可有效避免病患死亡及後遺症發生⁽²²⁾。

國內新生兒篩檢於 73 年開始實施，初期 MSUD 為常規項目之一，篩檢 2 年共 20 萬人次後，由於未發現陽性個案，因此 75 年以 G6PD 缺乏症取代 MSUD 列為常規篩檢項目，但之後國內在臨床上陸續發現個案，病患以排灣族及魯凱族原住民居多⁽⁷⁵⁻⁷⁸⁾，罕病通報資料庫內亦有 20 名通報個案，可見國內應有一定程度的發生率。近年以 MS/MS 方法，篩檢 21 萬人次發現 3 名陽性個案 (均為原住民)，發生率約為 1/70,000。早年篩檢結果不同的原因，可能為採樣差異未篩檢到好發族群，或篩檢方法不同所造成。小兒遺傳專科醫師多認為 MSUD 應增列為常規篩檢項目，早期發現早期治療有較佳預後，因此建議應新增為常規篩檢項目。

GA I、IVA 及 MMA 為國內臨床有機酸血症患者中較常見的疾病，累積相當治療經驗^(79,80)，且小兒專科醫師多贊成新增為常規篩檢項目，建議這些疾病列入建議考慮納入常規篩檢的新增項目。MCAD 國人的發生率低，調查結果只有 4 名患者，但由於國外篩檢經驗成效極佳⁽⁸¹⁾，及早發現能十分有效降低病患死亡的可能性，許多國家地區均已納入為常規篩檢項目，因此亦將此疾病列入建議考慮納入常規篩檢的新增項目。

(三) 建議進行先趨性全面篩檢之項目

列為此類別的疾病，因為考量該等疾病在國內的發生率不十分明確，或因部分疾病的篩檢指標與新增常規篩檢項目相同 (表六)，篩檢時亦會被檢出，並需進行鑑別診斷以分辨疾病，故建議優先進行「先趨性全面篩檢」，以評估未來是否適宜將其增列為「常規篩檢」項目。此類疾病包含 BD、ASA、CIT、PA、HMG、3MCC、MCD、甲基丁醯輔酶 A 去氫酶缺乏症 (

2-Methylbutyryl-CoA-Dehydrogenase Deficiency ; 2MBCD)、貝他酮基硫解酶缺乏症 (β -Ketothiolase Deficiency ; BKT)、MGA I 及 2-甲基-3-羥基丁醯輔酶 A 去氫酶缺乏症 (2-Methyl-3-Hydroxybutyryl-CoA Dehydrogenase Deficiency ; MHBD)。

由於 MS/MS 篩檢時，PA 與 MMA 患者血液中 C3 濃度都會偏高⁽⁸²⁾，無法用 MS/MS 篩檢結果區分此兩種疾病，故執行 MMA 常規篩檢時，可能會發現 PA 患者。但目前 PA 的治療成效普遍較差⁽⁸³⁾，不十分符合篩檢原則，故先列入進行「先趨性全面篩檢」之項目。2MBCD 與 IVA 的篩檢指標皆為血液中 C5 含量^(82, 84-86)，亦無法用 MS/MS 篩檢結果區分此兩種疾病。2MBCD 的治療成效目前未有定論⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾，因此建議先進行「先趨性全面篩檢」。

BD 在其他國家篩檢成效良好，治療效果極佳⁽⁸⁷⁻⁹¹⁾，很多國家地區均已納入為常規篩檢項目 (見附錄)，但國內尚無確診個案，發生率不明，故建議進行「先趨性全面篩檢」。BD 篩檢是使用酶呈色法，並非 MS/MS 篩檢方法，宜另以研究計畫方式導入篩檢及確診方法進行先趨性篩檢工作。

CIT 在國內有一定發生率⁽⁹²⁾，但早期治療的成效需求尚不十分明確，故建議列為先趨性全面篩檢。CIT 及 ASA 篩檢指標皆為血液中 Cit 含量⁽⁸²⁾，故 ASA 同列於進行「先趨性全面篩檢」的項目。

HMG 篩檢指標為 C5OH 含量，早期治療的預後相當良好，但國內發生率不十分明確，因此建議進行「先趨性全面篩檢」，數據收集後再行評估是否納入常規項目。另外五種疾病 (3MCC、BKT、MCD、MGA I 及 MHBD) 患者血液中 C5OH 含量亦會升高⁽⁸²⁾，故皆列於進行先趨性全面篩檢的項目。

(四) 建議考慮進行先趨性研發評估之項目

被列爲此類別疾病的原因包括 1.) 目前尚無可靠的篩檢方法，2.) 國內無確診病患，3.) 早期治療成效不明確，共計有二十種，(詳見表五)。由於此類疾病符合新生兒篩檢原則的程度較前述兩類爲低，現階段不宜進行全面篩檢，因此建議需先進行「先趨性研究」，以探討未來是否可將這類疾病增列爲進一步評估的篩檢項目。

Carnitine Transporter Defect (Primary Carnitine Deficiency ; MIM 212140)，可利用 MS/MS 檢測 Free Carnitine 的含量是否低於正常值，早期發現治療預後良好⁽⁹³⁾，惟其篩檢靈敏度不十分明確^(55, 94)，須待進一步研究。目前國內僅有台大篩檢中心提供此項自費 MS/MS 篩檢項目，建議列入本類項目 (表五，編號：C37) 進行先趨性研究。

(五) 建議目前暫不考慮進行篩檢之項目

建議目前暫不考慮進行篩檢之項目，包括 CF、SCD、高脯胺酸血症第一型及第二型 (Hyperprolinemia Type I 及 Type II)、NKH 等五項疾病。CF 與 SCD 雖然國外有部分地區實施新生兒篩檢，但兩者國人的發生率皆十分低，小兒遺傳專科醫師多不贊成進行新生兒篩檢，因此目前不考慮納入國內常規篩檢項目中。Hyperprolinemia Type I 及 Type II 國內發生率亦很低且發病的情形不甚明確，小兒遺傳專科醫師也不建議進行新生兒篩檢，故置於此類別。

NKH 雖然具備簡便可靠的篩檢方法，國內也有確認病患，但國內外的文獻及治療經驗都顯示預後不佳^(39, 95)，國外新生兒篩檢評估報告亦不建議篩檢⁽³⁵⁾，病患即使及早治療死亡率依舊很高，故建議目前不考慮進行篩檢。未

來若有合宜的治療方法研發成熟後，再另行探討評估。

(六) 尙待發展及探討之項目

尙待發展及探討之項目，包括：DMD、Gaucher's Disease、Wilson's Disease、Fabry's Disease、Biliary Atresia、Congenital Toxoplasmosis 及 SCID 等七項疾病，待合宜的篩檢方法或治療方法研發成熟後，再另行探討評估。

六、新增篩檢項目之篩檢作業原則規劃

第一次專家會議（93年2月4日）中決議新增的新生兒篩檢常規項目應符合具備確認診斷及有效治療方法的原則，並且應完善規劃篩檢作業導入的策略與步驟，才可全面實施。會後即展開規劃撰寫考慮納入常規篩檢之「新增項目」及進行「先趨性全面篩檢項目」的篩檢作業原則。各項篩檢作業原則草案完成後先郵寄給3位小兒遺傳專科醫師（台北榮總牛道明醫師、台中榮總徐山靜主任及馬偕醫院林炫沛醫師）及三家篩檢中心負責人先行審查並提供意見。

93年3月24日再次召開會議，邀請台中榮總徐山靜主任及馬偕醫院林炫沛主任（由該院莊志光副研究員代出席）、各篩檢中心負責人及健康局婦幼及優生保健組，一同討論評估新增篩檢項目的「篩檢作業原則」草案與規劃各項疾病之轉介醫院系統，及檢討整體篩檢系統作業時效標準。

(一) 「新增常規篩檢項目」及「先趨性全面篩檢項目」之篩檢作業原則

規劃6項建議新增的常規篩檢項目(CAH、MSUD、MCAD、GA I、IVA、MMA)及11項建議先趨性全面篩檢項目(BD、ASA、CIT、PA、HMG、2MBCD、BKT、3MCC、MCD、MGA I、MHBD)篩檢作業原則，內容大綱

包括：1.) 形成原因及症狀，2.) 篩檢項目，3.) 檢體種類，4.) 採血時機，5.) 篩檢方法，6.) 陽性標準值，7.) 篩檢限度，8.) 篩檢時效，9.) 確認診斷方法，10.) 鑑別診斷，11.) 治療原則，12.) 治療監偵方式，詳細內容請見附錄。

十七項疾病的篩檢作業原則經過與會專家及各篩檢中心負責人討論，歸納出幾項需修訂的內容：

1、篩檢指標陽性標準值統一化

三家篩檢中心各項篩檢的篩檢指標之陽性標準值大多不同，造成轉介醫院臨床醫師的困擾，會中決議應評估統一篩檢陽性標準值。評估的參考資料來源及基準包括：

(1) 美國 CDC Newborn Screening QA Program 結果報告

三家篩檢中心提供共同參加的美國疾病管制局（CDC）的兩種 Newborn Screening QA Program（Inborn Error of Metabolism 及 Tandem Mass Spectrometry-Amino Acid & Acylcarnitines），相關「新增常規篩檢項目」及「先趨性全面篩檢項目」的品管項目有 17-OHP、Leucine（Leu）、Valine（Val）、Citrulline（Cit）、C3、C5、G5DC、C6、C8 及 C10。

整合三家中心參加三次 CDC QA（Q3 ~ Q4, 2003 及 Q1, 2004）的品管結果數值及 CDC 綜合評估的數據，共 45 張檢體（見附錄）。探討三家中心測定結果彼此的差異性，比對 CDC 的預期結果及所有參加者的數據統計。

(2) 篩檢中心複檢工作量

依各項篩檢指標的濃度範圍調查各篩檢中心的疑陽性比率(見附錄)，以避免應調整陽性標準值造成過多的偽陽性結果，增加複檢採集機構及篩檢中心的工作量。

(3) 文獻參考

對於國內尚未有經驗的篩檢項目，可考慮參考國外 MS/MS 新生兒篩檢文獻的經驗⁽⁷³⁾。

依據上述參考資料評估，有十二項篩檢指標 (17-OHP、Leu、Val、Cit、Argininosuccinic acid、C3、C5、C5DC、C5:1、C6、C8、C10) 之陽性標準值可暫定統一標準值，待篩檢一段時間後再行評估調整。

三家篩檢中心之 CAH 篩檢採用相同方法 (DELFI) 及試劑 (PE Inc. Wallac)，陽性標準值應可一致。整合三家篩檢中心 CAH 的篩檢疑陽性結果 (見附錄)，共篩檢 243,230 人，篩檢指標數值為 30 ~ 40 nmol/L 約有 1061 人 (0.45%)，並無確認病患被發現；篩檢指標數值 ≥ 40 nmol/L 約有 415 人 (0.2%)，確認 15 名病患，依篩檢結果看來，似乎可提高 CAH 陽性標準值至 ≥ 40 nmol/L。考量三家中心採用共同試劑的時間尚短 (僅一年多)，建議先採用兩層次陽性標準 (疑陽性：30 ~ 40 nmol/L，僅要求複檢檢體；陽性 ≥ 40 nmol/L，立即通知轉介)，待篩檢一段時間後再行評估調整。

由於三家篩檢中心目前尚未提供 ASA 篩檢，沒有 Argininosuccinic acid (Asa) 的陽性標準值，參考國外文獻經驗⁽⁷³⁾，暫定為 $\geq 1.0 \mu\text{M}$ 。C5:1 台大篩檢中心目前沒有提供服務，故採用病理及衛生保健篩檢中心的陽性標準值 $\geq 0.5 \mu\text{M}$ 。另一項指標 (C5OH) 並未包括在 CDC QA 計

畫中，無客觀數據可供比較，三家的陽性標準值也不同（台大 $\geq 0.57 \mu\text{M}$ ；病理及衛生保健 $\geq 1.0 \mu\text{M}$ ）。然而台大篩檢出三位 3MCC 個案，其中兩位之初檢值都不高（ 0.62 及 $0.49 \mu\text{M}$ ）；若採用台大篩檢中心的陽性標準值，衛生保健篩檢中心的疑陽性率會提高甚多（ 0.36% ），且大部分文獻的陽性標準值也訂在 $\geq 1.0 \mu\text{M}$ ⁽⁷³⁾，故考慮維持三家目前的 C5OH 陽性標準值而暫不整合。（詳見附錄）

2、治療監偵頻率

由於各項疾病之治療監偵時間將視病患的年齡及預後狀況而定，治療監偵的頻率皆修訂為「定期一至三個月」。

3、確認診斷方法、鑑別診斷及治療原則修訂

依與會專家之建議對 CAH、MSUD、MCAD、GA I、MMA、BD、ASA、CIT、PA、HMG、BKT、3MCC、MCD、MGA I、MHBD 的確認診斷方法、鑑別診斷或治療原則作部分修訂。

(三) 新生兒篩檢作業時效之檢討

由於目前的常規篩檢及建議考慮新增或先趨全面篩檢的部分疾病之病患發病年齡很早（ $3 \sim 7$ 天），如 GAL、G6PD、CAH、MMA、MSUD、PA 及 IVA 等。以國內目前的常規作業時效流程，對於發病較早的疾病，有失去篩檢先機之虞。經專家會議討論後，建議配合新增加篩檢項目作業時效（見圖一），新生兒應在出生後 $24 \sim 72$ 小時內採血，採集機構採血後須於 24 小時內寄出血片，遞件公司應在隔日上午十時前送達篩檢中心實驗室，實驗室收件後 56 小時內須發出 G6PD、CAH、GAL，及利用串聯質譜儀篩檢項目之「陽性通知」，陽性個案及轉介醫院應於個案出生後七天（含假日）以內接獲

通知，進行適當的確診及防治工作。此一建議篩檢流程中較無法控制的步驟為血片的寄送時間，建議請健康局整合辦理，徵求可符合篩檢時效的快遞公司或郵局。

(四) 各項疾病之指定轉介醫院系統規劃

依據國際上疾病篩檢的準則⁽³⁰⁾，轉介醫院為篩檢流程中極為重要的一環。按照專家會議中建議的篩檢時效流程，各轉介醫院均須每天（含假日）皆能接受陽性個案轉介，並具備確認診斷、治療及監偵之能力，且應在新增新生兒篩檢項目正式服務前，即完成各「新增」篩檢項目指定轉介醫院系統及其能力的建立。會中決議依據各項新增篩檢疾病項目之確認診斷方法，規劃設立五組指定轉介醫院：

(1) CAH 轉介醫院

負責 CAH 之確認診斷、治療與追蹤。CAH 發生率較高，可考慮分北、中、南區設立三至五家轉介醫院，以便利病患就醫。

(2) MSUD 轉介醫院

負責 MSUD 之確認診斷、治療與追蹤。MSUD 發生率較低，應考慮集中病患以累積治療經驗，故建議指定一至三家轉介醫院負責。

(3) ASA 與 CIT 轉介醫院

負責 ASA 與 CIT 之確認診斷、治療與追蹤。此兩項疾病皆為尿素循環系統疾病，篩檢物質皆為血液中 Cit 含量，其確診方法、鑑別診斷與治療方法大致相同，因此合併為一組。由於發生率較低，應考慮集中病患以累積治療經驗，故建議指定一至三家轉介醫院負責。

(4) MCAD 與 GA I 轉介醫院

負責 MCAD 與 GA I 之確認診斷、治療與追蹤。由於 GA I 須與 GA II 區分，而 GA II 和 MCAD 血液中的 C6、C8、C10 含量皆會升高，也應進行鑑別診斷，故將此兩種疾病歸為一組，指定一至三家轉介醫院負責。

(5) 其他項目轉介醫院

負責 IVA、MMA、PA、BD、HMG、3MCC、2MBCD、BKT、MCD、MGA I 及 MHBD 等十一項疾病之確認診斷、治療與追蹤。此組疾病主要分為四種類型，第一類為血液中 C3 含量增高的疾病包括 MMA 與 PA；第二類為血液中 C5OH 含量增高的疾病，包括 HMG、BKT、3MCC、MCD、MGA I 及 MHBD，此類多為 Leu 或 Ile 代謝異常疾病；第三類為血液中 C5 含量增高的疾病，包括 IVA 及 2MBCD；第四類為 BD、3MCC、PA 與 MCD 須進行鑑別診斷，BD 與 MCD 亦須進行區分；另外 IVA 和 2MBCD 亦為 Leu 或 Ile 代謝異常疾病，確認診斷方法與第二類疾病相似，因此將此四類疾病統合由一至三家轉介醫院負責診斷與治療。

因疾病種類眾多，簡化篩檢作業方便管理，可考慮將第二、三組轉介醫院及第四、五組轉介醫院分別整合為兩組。為了配合篩檢中心的 56 小時內陽性通報作業，轉介醫院也必須每天（含假日）都能接受陽性個案轉介，病患才可於有效的時間內得到確診及防治。建議健康局依篩檢作業原則，疾病發生率高低，區域分佈及各醫療機構之能力與意願，於新增項目正式服務前，先行建立各新增篩檢項目指定轉介醫院系統，並確認其確認鑑別診斷與治療相關病患之能力後，再行全面正式篩檢服務。

結論與建議

- 一、維持原有苯酮尿症 (PKU)、高胱胺酸尿症 (HCU)、半乳糖血症 (GAL)、先天性甲狀腺低能症 (CHT) 及葡萄糖六磷酸鹽去氫酶缺乏症 (G6PD) 等五項「常規篩檢項目」。
- 二、建議納入為新增之「常規篩檢項目」，包含先天性腎上腺增生症 (CAH)、楓漿尿病 (MSUD)、中鏈醯輔酶 A 去氫酶缺乏症 (MCAD)、戊二酸血症第一型 (GAI)、異戊酸血症 (IVA) 及甲基丙二酸血症 (MMA) 等六項疾病。
- 三、建議進行「先趨性全面篩檢」之項目，包含生物素酶缺乏症 (BD)、精胺丁二酸酶缺乏症 (ASA)，瓜胺酸血症 (CIT)、丙酸血症 (PA)、3-羥基-3-甲基戊二酸尿症 (HMG)、3-甲基巴豆醯輔酶 A 羧化酶缺乏症 (3MCC)、多發性羧化酶缺乏症 (MCD)、甲基丁醯輔酶 A 去氫酶缺乏症 (2MBCD)、貝他酮基硫解酶缺乏症 (BKT)、3-甲基戊烯二醯輔酶 A 水和酶缺乏症 (MGAI) 及 2-甲基-3-羥基丁醯輔酶 A 去氫酶缺乏症 (MHBD) 等十一項疾病。
- 四、其他可利用串聯質譜儀篩檢之疾病項目，現階段不宜進行全面篩檢，建議先進行「先趨性研究」收集更完善的資料後，再行評估。
- 五、為配合新增篩檢項目篩檢時效，建議規定新生兒須在出生後 24 至 72 小時內採血，採集機構採血後須於 24 小時內寄出血片，遞件公司在隔日上午十時前須送達篩檢中心實驗室，實驗室收件後 56 小時內須發出 G6PD、CAH、GAL，及利用串聯質

譜儀篩檢項目之陽性通知，陽性個案及轉介醫院應於個案出生後七天（含假日）以內接獲通知，進行適當的確診及防治工作。

六、在新增的新生兒常規篩檢項目及先趨性全面篩檢項目正式實施前，應將整體篩檢流程，自採血、寄送檢體、篩檢中心檢測，至轉介醫院確診、治療及後續的治療監偵系統皆完整規劃建立完善且測試完成後，再行全面正式提供篩檢服務。

七、國內所有新生兒不分地區貧富均應接受新生兒「常規篩檢項目」檢測之服務。

八、新生兒常規篩檢項目內容應定期檢討評估。

誌 謝

本研究感謝行政院衛生署國民健康局之委託研究（編號：DOH92-HP-1210）經費補助，及國民健康局提供之相關資料，惟報告內容不代表國民健康局意見。感謝財團法人罕見疾病基金會，國內各新生兒篩檢中心，十家遺傳諮詢中心及十二位兒科遺傳學醫師提供資料及意見。更感謝蕭郁詩小姐協助整個計劃的執行與報告撰寫。

後 誌

本研究計畫的資料收集與評估作業於 2003 年 4 月至 2004 年 4 月期間執行，評估報告於 2004 年 5 月完成後送衛生署國民健康局參考。評估報告完成至今（2005 年 10 月）歐美各國陸續有相關的文獻公佈，其中的篩檢原則，項目選擇，內容及建置實施等意見及建議，與本計畫完成之評估報告內容十分契合。顯示本報告建議內容與目前國際主流發展相吻合，富有相當之前瞻性。茲將各國於本報告完成後發表之重要文件⁽⁹⁶⁻¹⁰¹⁾列於參考文獻中，以為後續參考應用。

參考資料

1. 行政院衛生署. 新生兒先天性代謝異常疾病篩檢作業手冊. 台北:行政院衛生署, 1997.
2. 蔣思慧、蕭廣仁. 新生兒先天代謝異常疾病篩檢. 翁瑞亨等著. 優生保健. 第二版. 台北:華杏, 2003:217-50.
3. 牛道明. 臨床遺傳疾患追蹤管理中心成果報告. 台北:行政院衛生署國民健康局, 2003.
4. Wilson JMG, Junger F. Principles and practice of screening for disease. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1968: 26-39. Public health papers no. 34.
5. ISNS General Guidelines for Neonatal Screening website, 2004.
<http://www.isns-neoscreening.org/facts.htm>
6. Primary health care approaches for prevention: an control of congenital and genetic disorders. WHO, 1999. Document reference: WHO/HGN/WG/00.1
7. 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.
8. Rashed MS, Ozand PT, Bucknall MP, et al. Diagnosis of inborn errors of metabolism from blood spots by acylcarnitines and amino acids profiling using automated electrospray tandem mass spectrometry. Pediatr Res 1995;38:324-31.
9. Johnson AW, Mills K, Clayton PT. The use of automated electrospray ionization tandem MS for the diagnosis of inborn errors of metabolism from dried blood spots.

- Biochem Soc Trans 1996;24:932–8.
10. Levy HL. Newborn screening by tandem mass spectrometry: a new era. *Clin Chem* 1998;44:2401-2.
 11. Seashore MR. Tandem spectrometry in newborn screening. *Curr Opin Pediatr* 1998;10:609-14.
 12. Naylor EW, Chace DH. Automated tandem mass spectrometry for mass newborn screening for disorders in fatty acid, organic acid, and amino acid metabolism. *J Child Neurol* 1999;14(suppl 1):S4 –S8.
 13. Wiley V, Carpenter K, Wilcken B. Newborn screening with tandem mass spectrometry: 12 months' experience in NSW Australia. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:48 –51.
 14. Chace DH, DiPerna JC, Naylor EW. Laboratory integration and utilization of tandem mass spectrometry in neonatal screening: a model for clinical mass spectrometry in the next millennium. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:45-7.
 15. ACMG/ASHG Test and Technology Transfer Committee Working Group Tandem mass spectrometry in newborn screening. American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Test and Technology Transfer Committee Working Group. *Genet Med* 2000;2:267-9.
 16. Sweetman L. Newborn screening by tandem mass spectrometry: gaining experience. *Clin Chem* 2001;47:1937-8.
 17. Filiano JJ, Bellimer SG, Kunz PL. Tandem mass spectrometry and newborn screening: pilot data and review. *Pediatr Neurol* 2002;26:201-4.

18. Leonard JV, Dezateux C. Screening for inherited metabolic disease in newborn infants using tandem mass spectrometry. *BMJ* 2002;324:4-5.
19. Wilcken B, Wiley V, Hammond J, et al. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003;348:2304-12.
20. 蕭廣仁. 串聯質譜儀應用於新生兒先天性胺基酸及有機酸代謝異常疾病之研究計畫報告. 台北:行政院衛生署, 2003.
21. Lee HH, Kuo JM, Chao HT, et al. Carrier analysis and prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency in Chinese. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:597-600.
22. 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.
23. Goertzen M, Baltzer A, Voit T. Clinical results of early orthopaedic management in Duchenne muscular dystrophy. *Neuropediatrics* 1995;26:257-9.
24. Mendell JR, Kissel JT, Amato AA, et al. Myoblast transfer in the treatment of Duchenne's muscular dystrophy. *New Eng J Med* 1995;333:832-8.
25. Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, et al. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:365-70.
26. Brady RO, Schiffmann R. Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. *JAMA* 2000;284:2771-5.
27. Libwww-perl website, 2004. <http://lwp.linpro.no/lwp/>

28. Manber U, Wu S. GLIMPSE: A tool to search through entire filesystem. White Paper 1993.
29. National Research Council. Committee for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Genetic Screening: Programs, Principles and Research. Washington, DC: National Academy of Sciences, 1975.
30. Andrews LB, Fullarton JE, Holtzman AN, et al. eds. Assessing Genetic Risks. Implications for Health and Social Policy. Washington DC:National Academy of Sciences, 1994.
31. Holtzman NA, Watson MS, eds. Promoting Safe and Effective Genetic Testing in the United States: Final Report of the Task Force on Genetic Testing. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1997.
32. National Task Force on Newborn Screening. Newborn Screening: A Blueprint for the Future. Pediatrics 2000;106:389– 427.
33. Therrell BL, Panny SR, Davidson A, et al. US Newborn Screening Systems Guidelines. Statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services. Screening 1992;1:135-47.
34. Pass KA, Lane PA, Fernhoff PM, et al. US newborn screening system guidelines II: follow-up of children, diagnosis, management, and evaluation. Statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services (CORN). J Pediatr 2000;137(4 Suppl):S1-46.
35. Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, et al. Neonatal screening for inborn errors of metabolism : cost, yield and outcome. Health Technol Assessment 1997;1(7):1-202.

36. Seymour CA, Thomason MJ, Chalmers RA, et al. Newborn screening for inborn errors of metabolism: a systematic review. *Health Technol Assess* 1997;1(11):1-95.
37. Pandor A, Eastham J, Beverley C, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technol Assess* 2004;8(12):1-121.
38. Human Genetics Society of Australasia website, 1999.
<http://www.hgsa.com.au/policy/ns.html>
39. Hamosh A, Michael VJ. Nonketotic Hyperglycinemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. eighth ed. New York:McGraw-Hill, 2001:2065-78.
40. Widhalm K, Virmani K. Long-term follow-up of 58 patients with histidinemia treated with a histidine-restricted diet: no effect of therapy. *Pediatrics* 1994;94:861-6.
41. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. Eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, New York:McGraw-Hill, 1995.
42. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {MIM 219700}: { 2/24/2004 }.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
43. Farriaux JP, Vidailhet M, Briard ML, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis: France rises to the challenge. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:729-44.
44. World Health Organizations. Proposed international guidelines on ethical issues in medical genetics and genetic services. Report of a WHO Meeting on Ethical Issues in Medical Genetics. Geneva : World Health Organizations, 1997.

45. Hsiao PH, Chiu YN, Tsai WY, et al. Intellectual outcomes of patients with congenital hypothyroidism not detected by neonatal screening. *J Formos Med Assoc* 1999;98:512-5.
46. Chien YH, Chiang SC, Huang A, et al. Treatment and outcome of Taiwanese patients with 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase gene mutations. *J Inherit Metab Dis* 2001;24:815-23.
47. Liu TT, Chiang SH, Wu SJ, et al. Tetrahydrobiopterin-deficient hyperphenylalaninemia in the Chinese. *Clin Chim Acta* 2001;313:157-69.
48. Lu TC, Wei H, Blackwell RQ. Increased incidence of severe hyperbilirubinemia among newborn Chinese infants with G-6-P D deficiency. *Pediatrics* 1966;37:994-9.
49. Chen SH, Lin KS, Lee TY, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal hyperbilirubinemia in Chinese. *Acta Paediatr Sinica* 1986;27:286-93.
50. Yu MW, Hsiao KJ, Wu KD, Chen CJ. Association between glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal jaundice: interaction with multiple risk factors. *Int J Epidemiol* 1992;21:947-52.
51. Pang SY, Wallace MA, Hofman L, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1988;81:866-74.
52. Wilson TA, Rosenbloom AL, Konop R, et al. "Congenital Adrenal Hyperplasia", e-medicine.com, 2003. <http://www.emedicine.com/ped/topic48.htm>
53. Millington DS, Kodo N, Norwood DL, et al. Tandem mass spectrometry: a new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn

- errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 1990;13:321-4.
54. Chace DH, Hillman SL, Van Hove JL, et al. Rapid diagnosis of MCAD deficiency: quantitative analysis of octanoylcarnitine and other acylcarnitines in newborn blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1997;43:2106–13.
 55. Centers for Disease Control and Prevention. Using tandem mass spectrometry for metabolic disease screening among newborns: a report of a work group. *MMWR* 2001; 50 (No. RR-3):1-22.
 56. Chace DH, Kalas TA, Naylor EW. Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. *Clin Chem* 2003;49:1797-817.
 57. GAO Report on Characteristics of State Newborn Screening Programs United States, 2003.
 58. National Newborn Screening and Genetics Resource Center website, 2004.
<http://genes-r-us.uthscsa.edu/>
 59. Yang YL, Qin J, Du JB, et al. Current status of research on inborn errors of metabolism in China. *Journal of Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases* 2003;19:29-30.
 60. Lai PS, Joseph R, Quak SH. Health report and inborn errors of metabolism in Singapore. *Journal of Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases* 2003;19:31-4.
 61. Yusoff NM. Inherited metabolic diseases in Malaysia. *Journal of Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases* 2003;19:36-7.

62. Padilla CD, Lee JY. Inborn errors of metabolism : The Philippine experience. Journal of Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases 2003;19:38-41.
63. 新生児スクリーニング website, 2004.
<http://www.iph.pref.hokkaido.jp/Kenko-Hiroba/Newborn-Screening/Top-Page/Newborn-Top.htm>
64. KHNEISSER I, LOISELET J, MEGARBANE A. "Newborn Screening necessity in Lebanon. Personal communication.
65. Tania MC. Personal communication.
66. Dhondt JL. Personal communication.
67. Wilcken B. Personal communication.
68. Okano Y. Personal communication.
69. Shigematsu Y. Personal communication.
70. Aoki K. Personal communication.
71. Tanyalcin T. Personal communication.
72. Loeber JG, Zabransky S. Newborn screening in Europe; results of a survey. IXth ICIEM, Brisbane 2003, Abstract nr 015-P.
73. Schulze A, Lindner M, Kohlmuller D, et al. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. Pediatrics 2003;111:1399-406.
74. March of Dimes Birth Defects Foundation website, 2004.
<http://www.marchofdimes.com/home.asp>

75. Yeung CY, Lin SP, Kao HA, et al. Maple syrup urine disease: report of two cases. *J Formos Med Assoc* 1993;92:765-8.
76. Chi CS, Tsai CR, Chen LH, et al. Maple syrup urine disease in the Austronesian aboriginal tribe Paiwan of Taiwan: a novel DBT (E2) gene 4.7 kb founder deletion caused by a nonhomologous recombination between LINE-1 and Alu and the carrier-frequency determination. *Eur J Hum Genet* 2003;11:931-6.
77. Lin MC, Chen CH, Fu LS, et al. Management of acute decompensation of neonatal maple syrup urine disease with continuous arteriovenous haemofiltration: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 2002;43:281-4.
78. Wang IJ, Chu SY, Wang CY, et al. Maple syrup urine disease presenting with neonatal status epilepticus: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 2003;44:246-8.
79. Shu SG, Tsai CR, Chen LH, et al. Type I glutaric aciduria: phenotypes and genotypes in 5 Taiwanese children. *J Formos Med Assoc* 2003;102:729-32.
80. Hsui JY, Chien YH, Chu SY, et al. Living-related liver transplantation for methylmalonic acidemia: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 2003;44:171-3.
81. Carpenter K, Wiley V, Sim KG, et al. Evaluation of newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in 275 000 babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F105-9.
82. Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J, Kahler SG, Mayatepek E. *Inherited Metabolic Disease*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2002), pp.110-122.
83. Roth KS, Bawle E, Konop R, Saul RA, Rauch D, Buehler B. "Propionic Acidemia (Propionyl CoA Carboxylase Deficiency)", e-medicine.com, 2003.

<http://www.emedicine.com/ped/topic1906.htm>

84. Gibson KM, Burlingame TG, Hogema B, et al. 2-Methylbutyryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: a new inborn error of L-isoleucine metabolism. *Pediatr Res* 2000;47:830-3.
85. Matern D, He M, Berry SA, et al. Prospective diagnosis of 2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency in the Hmong population by newborn screening using tandem mass spectrometry. *Pediatrics* 2003;112:74-8.
86. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {MIM 600301}: { 4/30/2002 }.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
87. Heard GS, Secor McVoy JR, Wolf B. A screening method for biotinidase deficiency in newborns. *Clin Chem* 1984;30:125-7.
88. Heard GS, Wolf B, Jefferson LG, et al. Neonatal screening for biotinidase deficiency: results of a 1-year pilot study. *J Pediatr* 1986;108:40-6.
89. Forman DT, Bankson DD, Highsmith WE Jr. Neonatal screening for biotinidase deficiency. *Ann Clin Lab Sci* 1992;22:144-54.
90. Wolf B. Disorders of Biotin Metabolism. In: C. Scriver, A.L. Beaudet, W. Sly and D. Valle, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 8th ed. New York:McGraw-Hill, 2001: 3935–62.
91. Wolf B. “Biotinidase Deficiency”, 2003. <http://www.genetests.org>
92. Kobayashi K, Bang Lu Y, Xian Li M, et al. Screening of nine SLC25A13 mutations:

- their frequency in patients with citrin deficiency and high carrier rates in Asian populations. *Mol Genet Metab* 2003;80:356-9.
93. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {MIM 212140}: { 9/19/2002 }.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
94. Wilcken B, Wiley V, Sim KG, et al. Carnitine transporter defect diagnosed by newborn screening with electrospray tandem mass spectrometry. *J Pediatr* 2001;138:581-4.
95. Chien YH, Hsu CC, Huang A, et al. Poor outcome for neonatal-type nonketotic hyperglycinemia treated with high-dose sodium benzoate and dextromethorphan. *J Child Neurol* 2004;19:39-42.
96. March of Dimes. Recommended newborn screening tests. White Plains, NY. 2005.
http://www.marchofdimes.com/professionals/14332_15455.asp
97. American College of Medical Genetics. Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Final Report, March 8, 2005. Federal Register: March 8, 2005 (Volume 70, Number 44), USA. <http://mchb.hrsa.gov/screening/>
98. UK Newborn Screening Programme Centre. Newborn blood spot screening in the UK: Policies and Standards. April, 2005.
<http://www.newbornscreening-bloodspot.org.uk/>
99. BAnz. Nr. 60 (S. 4833) vom 31.03.2005.
<http://www.g-ba.de/cms/upload/pdf/abs5/beschluesse/2004-12-21-Kinder-TMS.pdf>
100. Health Council of the Netherlands. Neonatal Screening. The Hague: Health Council

of the Netherlands, 2005; publication no. 2005/11.

<http://www.gr.nl/pdf.php?ID=1244&p=1>

101. International Society for Neonatal Screening. ISNS European region consensus statements. 3rd ISNS European Regional Meeting, Seville, Spain. November, 2004.

<http://www.isns-neoscreening.org/FactSheets/consensus-information.pdf>

表一、國內新生兒常規篩檢發現病患之近況

(篩檢期間: 1984 ~ 2002)

Disease	No. of patient	Normal to mild	Moderate	Severe	Death	Unknown
CHT	2,453	2,259	0	0	35	159
PKU	142	141	0	1	0	0
Homocystinuria	4	4	0	0	0	0
Galactosemia	6	3	0	0	0	3
G6PD Deficiency	72,849	72,845 (?)	0	0	4	0

資料來源：臨床遺傳疾患追蹤管理中心及小兒遺傳專科醫師 (2004 年 1 月)

表二、國內 Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) 自費新生兒篩檢結果

篩檢中心	篩檢人次	篩檢起訖日期	篩檢疑陽性數 (比率)	複檢個案數	複檢疑陽性數 (比率)	確認陽性個案數 (失鹽型:單純型)
台大	406,028	89/3~92/8	5,264 (1.3 %)	-*	612 (11.6 %)	27
台北病理	138,485	89/7~92/10	1,060 (0.8 %)	1,048	90 (8.6 %)	10 (7 : 2)
衛生保健	59,881	91/7~92/8	624 (1.0 %)	610	48 (7.9 %)	3 (0 : 3)
Total	599,650**					40** (~ 1 / 15,000)

* - : 未提供數據

** 40/599,650 \approx 1/15,000

表三、國內 CAH 及 MS/MS 自費新生兒篩檢發現病患之近況

Disease	No. of patient	Normal to mild	Moderate	Severe	Death	Unknown
CAH	40	15	0	0	0	25
3MCC	6	6	0	0	0	0
Citrullinemia	4	4	0	0	0	0
GA I	2	1	0	0	0	1
MMA	1*	1	0	0	0	0
MSUD	3	2	0	0	0	1*
Nonketotic HyperGly	1**	0	0	0	1	0

* 個案之篩檢結果偏高,複檢追蹤時已被臨床醫師確診

** 個案之篩檢結果偏高,複檢追蹤時已死亡

*** 篩檢期間: MS/MS 2001.8 ~ 2003.10 & CAH 2000.3 ~2003.10

資料來源：國內三家新生兒篩檢中心及小兒遺傳專科醫師（2004年1月）

表四、美國新生兒先天代謝異常疾病篩檢州數統計表

疾病名稱	實行篩檢州數*		
	2000 ¹	2002 ²	2004 ³
PKU	51	51	51
CHT	51	51	51
GAL	48	50	51
SCD	42 (5)	44	48 (2)
CAH	19 (3)	32	36 (2)
BIO	22	24	30 (4)
MSUD	20 (1)	24	31 (4)
HCU	14	17	28 (5)
MS/MS	4	12 (8)	26 (8)

* () : 數字為進行非常規全面性篩選的州數

資料來源：

1. National Task Force on Newborn Screening. Pediatrics 2000; 106(2): 386 – 422
2. United States General Accounting Office. GAO Report on Characteristics of State Newborn Screening Programs. 2003
3. National Newborn Screening and Genetics Resource Center website, 2004.
<http://genes-r-us.uthscsa.edu/>

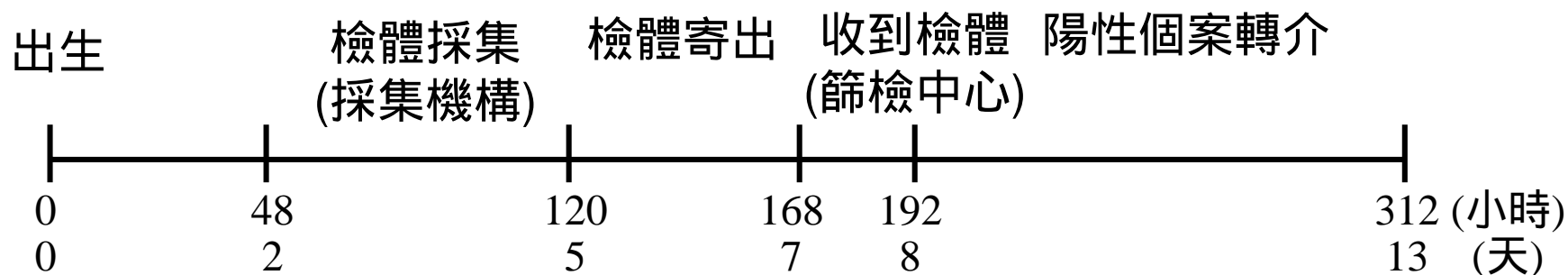
表五、 國內新生兒篩檢項目建議表

篩 檢 項 目	MIM 編號
I.建議維持常規篩檢之項目	
Congenital Hypothyroidism (CHT)	218700, 274400-274900, 275200, 670200
Galactosemia (GAL)	230400, 230350, 230200
G6PD Deficiency (G6PD)	305900
Homocystinuria (HCU)	236200
Phenylketonuria (PKU)	261600, 261640, 261630
II.建議考慮納入常規篩檢之新增項目	
Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH)	201910, 202110, 202010, 201750
Glutaric Acidemia Type I (GA I)	231670
Isovaleric Acidemia (IVA)	243500
Maple Syrup Urine Disease (MSUD)	248600, 248611, 248610
Medium Chain Acyl- CoA Dehydrogenase Deficiency (MCAD)	201450
Methylmalonic Acidemia (MMA)	251000, 251100, 251110, 251120, 606169
III.建議進行先趨性全面篩檢之項目	
Argininosuccinase Deficiency (ASA)	207900
Biotinidase Deficiency (BD)	253260
Beta- Ketothiolase Deficiency (BKT)	203750
Citrullinemia (CIT)	215700, 603471
3-Hydroxy-3-Methylglutaric Aciduria (HMG)	246450
2-Methylbutyryl-CoA Dehydrogenase Deficiency (2MBCD, SBCAD)	600301
3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase Deficiency (3MCC)	210200, 210210
Multiple Carboxylase Deficiency (MCD)	253270
3-Methylglutaconyl-CoA Hydratase Deficiency (MGA I)	250950
2-Methyl-3-Hydroxybutyryl-CoA Dehydrogenase Deficiency (MHBD)	300438
Propionic Acidemia (PA)	606054
IV.建議考慮進行先趨性研發評估之項目	
Argininemia	207800
N-Acetylglutamate Synthetase Deficiency	237310
Carnitine / Acylcarnitine Translocase Deficiency	212138
Carnitine Palmitoyltransferase Deficiency Type I	255120
Carnitine Palmitoyltransferase Deficiency Type II	255110
Carbamoylphosphate Synthetase Deficiency	237300
Carnitine Transporter Defect	212140
2,4 Dienoyl-CoA Reductase Deficiency	222745
Glutathione Synthetase Deficiency	266130
Glutaric Acidemia Type II	231680, 130410, 231675
Hyperammonemia , Hyperornithinemia , Homocitrullinuria	238970
Isobutyryl-CoA Dehydrogenase Deficiency	604773
Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency	201460
Long Chain Hydroxy Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency	600890, 143450
Malonic Aciduria	248360
Ornithine Transcarbamylase Deficiency	311250
Short Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency	201470
Short Chain Hydroxy Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency	601609
Tyrosinemia Type I	276700
Tyrosinemia Type II	276600
Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency	201475
V.建議目前暫不考慮進行篩檢之項目	
Cystic Fibrosis	219700
Hyperprolinemia Type I	239500
Hyperprolinemia Type II	239510
Nonketotic Hyperglycinemia	605899
Sickle Cell Anemia	603903
VI.尚待發展及探討之項目	
Biliary Atresia	210500
Congenital Toxoplasmosis (TOXO)	-
Duchenne Muscular Dystrophy	310200
Fabry Disease	301500
Gaucher Disease	230800, 230900, 231000
Severe Combined Immunodeficiency (SCID)	202500
Wilson Disease	277900

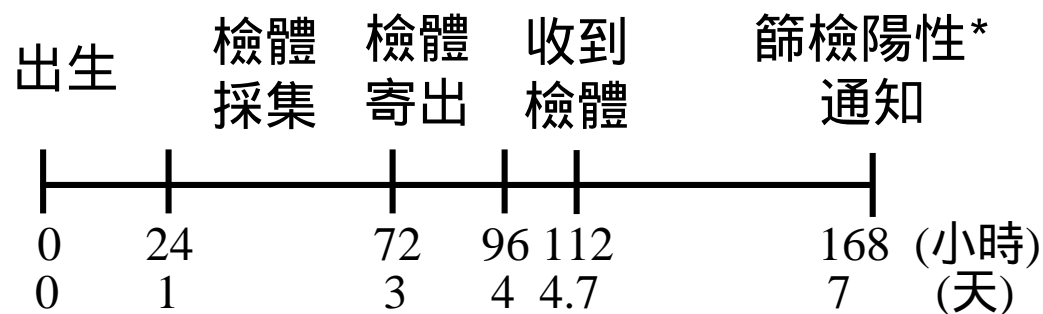
表六、 建議新增常規篩檢及先趨性全面篩檢項目之篩檢指標

疾病項目	篩檢指標
I、 建議考慮納入常規篩檢之新增項目	
Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH)	17 α - Hydroxyprogesterone (17OHP)
Maple Syrup Urine Disease (MSUD)	Leucine (Leu) /Isoleucine (Ile) ; Valine (Val)
Medium Chain Acyl- CoA Dehydrogenase Deficiency (MCAD)	Hexanoylcarnitine (C6) ; Octanoylcarnitine (C8) ; Decanoylcarnitine (C10) ; C8/C10 ratio
Glutaric Acidemia Type I (GA I)	Glutaryl carnitine (C5DC)
Isovaleric Acidemia (IVA)	Isovalerylcarnitine (C5)
Methylmalonic Acidemia (MMA)	Propionyl carnitine (C3)
II、 建議進行先趨性全面篩檢之項目	
Biotinidase Deficiency (BD)	Biotinidase
Argininosuccinase Deficiency (ASA)	Citrulline (Cit) ; Argininosuccinic Acid (Asa)
Citrullinemia (CIT)	Citrulline (Cit)
Propionic Acidemia (PA)	Propionyl carnitine (C3)
3-Hydroxy-3-Methylglutaric Aciduria (HMG)	Hydroxyisovaleryl-carnitine (C5OH)
2-Methylbutyryl-CoA Dehydrogenase Deficiency (2MBCD)	Isovalerylcarnitine (C5)
Beta- Ketothiolase Deficiency (BKT)	2-Methyl-3-hydroxybutyrylcarnitine (C5OH) ; Tiglylcarnitine (C5:1)
3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase Deficiency (3MCC)	Hydroxyisovaleryl-carnitine (C5OH)
Multiple Carboxylase Deficiency (MCD)	Hydroxyisovaleryl-carnitine (C5OH)
3-Methylglutaconyl-CoA Hydratase Deficiency	Hydroxyisovaleryl-carnitine (C5OH)
2-Methyl-3-Hydroxybutyryl-CoA Dehydrogenase Deficiency	2-Methyl-3-hydroxybutyrylcarnitine (C5OH) ; Tiglylcarnitine (C5:1)

- 目前之篩檢作業時效



- 調整後之篩檢作業時效



* 項目 : G6PD, CAH, GAL, MS/MS

圖一、新生兒篩檢作業時效示意圖