

台灣藥物法規
資訊與法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

法布瑞氏症與其心臟變異型「IVS4+919G>A」之簡介

謝斯婷¹

前言

法布瑞氏症(Fabry disease)為我國公告罕見疾病^[1]，屬於性聯遺傳疾病，為一種溶酶體儲積疾病(lysosomal storage disease)，起因於 alpha-galactosidase A 基因(GLA 基因)突變，造成 alpha-galactosidase A 酵素(α -Gal A 酵素)活性缺乏，使得 globotriaosylceramide (Gb3)及相關醣神經鞘脂質(glycosphingolipid)逐漸堆積在全身細胞中，進而導致臨床症狀發生^[2, 3]。現已發現超過 800 種具有致病性的 GLA 基因變異型(pathogenic variant)；然而基因型(genotype)與表現型(phenotype)的相關性尚未被明確建立，在具有相同 GLA 基因變異型的病人群中，其臨床表現形態廣泛、變異性高^[4]。我國自新生兒篩檢研究中，發現法布瑞氏症心臟變異型「IVS4+919G>A」有不尋常的高盛行率^[5]；至今，我國已發表數篇文獻討論法布瑞氏症心臟變異型「IVS4+919G→A」病人的臨床、生化檢驗及組織病理學特性。本文將概述法布瑞氏症之疾病資訊，並就我國盛行的法布瑞氏症心臟變異型「IVS4+919G>A」摘述說明目前針對基因型與表現型相關性的研究結果。

一、疾病簡介

法布瑞氏症屬於性聯遺傳疾病(GLA 基因位於 Xq22.1 染色體上)；過去長期被認為是一種全面性的多重系統疾病，絕大多數受影響的男性病人發展成「典型(classic)」的表現型；後來發現部分病人主要或僅有心臟或腎臟受到影響，故區分出「心臟變異型(cardiac variant)」及「腎臟變異型(renal variant)」等次分類。而異型合子女性病人(heterozygous females)過去曾誤被描述成缺陷基因的「攜帶者(carrier)」，低估了其疾病嚴重度。事實上，大部分的異型合子女性病人是具有臨床症狀的，且其中有高比例會涉及腎臟、心臟及/或腦部等重要器官，病人可能經歷危及生命而需要醫療介入的情況。如今，隨著對於此疾病自然病程的知識進展，現認為更適合將法布瑞氏症描述為具有一系列廣泛臨床表現型的疾病(a wide spectrum of clinical phenotypes)，範圍自具有典型嚴重症狀的男性病人，至偶爾觀察到似乎無症狀的女性病人^[3, 6, 7]。

¹ 財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

二、流行病學

依據衛生福利部國民健康署公布之「罕見疾病通報個案統計表」，截至 2020 年 9 月底，我國計有 408 名法布瑞氏症確診個案^{註 1}，其中死亡人數為 31 人^[8]。

早期文獻所報告的法布瑞氏症出生盛行率(birth prevalence)，在全人口調查研究中約為 47 萬 6 千分之一至 11 萬 7 千分之一不等^[9, 10]，而此數值被認為是低估的^[7]。在世界各地陸續針對特定族群(如左心室肥厚、腎臟疾病或中風等病人群)及新生兒進行篩檢研究以來，法布瑞氏症的盛行率被發現顯著高於先前所預期。

在針對特定病人族群所進行的篩檢研究方面，依據 van der Tol 等人於 2014 年所發表的系統性文獻回顧(共納入 45 項特定族群篩檢研究)^[11]，結果發現法布瑞氏症的盛行率在肥厚性心肌症(hypertrophic cardiomyopathy)病人群中為 1.14%，在末期腎臟疾病病人群中為 0.30%，在中風及/或小纖維神經病變(small nerve neuropathy)病人群中為 1.60%；整體而言，在特定病人群中的盛行率為 0.62%；值得注意的是，依該篇作者對於「典型法布瑞氏症」所下的定義標準^{註 2}，大部分病例(0.30%)的基因變異型會被歸類為具有未知意義或為中性的(variants of unknown significance or neutral variants)，僅有五分之一的病例(0.12%)屬於典型法布瑞氏症。

另參考 Doheny 等人於 2018 年發表的研究^[12]，經由系統性文獻回顧納入 1995 年 1 月至 2017 年 9 月間發表的特定族群篩檢研究(共 63 項)^{註 3}，並依 GLA 基因突變的致病性重新分析各研究報告的法布瑞氏症盛行率。結果發現原報告帶有 GLA 基因突變的男性及女性中，分別有 48%及 74%屬於良性變異型；在排除 20 個後續被報告為良性/可能良性(benign/likely benign)的變異型後，於各特定族群重新分析所得法布瑞氏症盛行率，皆有下降，僅血液透析門診的女性病人群除外；此外，於致病性變異型中，表現型以典型為主(約佔 60%)，除了心臟門診的男性病人群有較多表現型為晚發型(75%)；

^{註 1} 係自「罕見疾病防治及藥物法」施行後(2000 年 2 月)所累計通報之法布瑞氏症個案數。依現存病例數推估，法布瑞氏症之疾病盛行率仍未超過萬分之一。

^{註 2} 在該研究中，將「典型法布瑞氏症」的定義為①具有 GLA 基因變異，②白血球中缺乏或幾乎不具有 α -GLA 酵素活性，以及③具有法布瑞氏症的特定病徵(肢端感覺異常[acroparesthesias]、血管角化症[angiokeratomas]及/或高狀角膜濁斑[cornea verticillata])。

^{註 3} 共涵括 51,363 位病人(男女各有 33,943 及 17,420 名)，來自血液透析門診、腎臟移植門診、心臟門診(篩檢左心室肥大及/或肥厚性心肌症病人)及中風門診(篩檢缺血性/隱源性[cryptogenic]中風病人)。



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

詳如表一。

在新生兒篩檢研究方面，第一個研究是在義大利西北部進行，結果發現約每 3,100 位男嬰中即有 1 位被診斷為法布瑞氏症，且超過 90% 新生兒個案被懷疑是屬於晚發的表現型^[13]；而我國隨後亦自新生兒篩檢計畫中發現超乎預期的高出生盛行率(約每 1,250 位男嬰中有 1 位)，且其中 86% 個案具有法布瑞氏症心臟變異型「IVS4+919G>A」^[5]。

表一、特定族群篩檢研究報告之法布瑞氏症盛行率^[12]

族群	血液透析門診		腎臟移植門診		心臟門診		中風門診	
	36,820		3,074		5,491		5,978	
病人數	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
	23,954	12,866	2,031	1,043	4,054	1,437	3,904	2,074
原報告盛行率	0.33%	0.10%	0.38%	0.00%	2.67%	2.80%	4.23%	2.13%
依變異型致病性重新分析盛行率 (典型:晚發型)	0.21% (2:1)	0.15% (2:1)	0.25% (3:2)	0.00% (-)	0.94% (1:3)	0.90% (2:1)	0.13% (3:2)	0.14% (1:0)

三、臨床症狀

法布瑞氏症最初的疾病發展始於嬰兒期(甚至早在胚胎發育時期)；然而，不同於許多其他的溶酶體儲積疾病，大部分法布瑞氏症病人在嬰兒期仍無臨床症狀，通常在 3 至 10 歲之間出現影響健康及表現的臨床症狀；其中女孩普遍較男孩晚幾年出現病徵。隨著年齡增長，逐漸對重要器官系統造成損傷而導致器官衰竭；病人的預期壽命受限於末期腎臟疾病與危及生命的心血管或腦血管併發症^[7]。

(一) 典型法布瑞氏症(classic hemizygotes)

法布瑞氏症的臨床病徵主要因 Gb3 漸進地堆積在血管內皮細胞中所導致；早期病徵包括四肢時而有嚴重疼痛發作(肢端感覺異常)、出現血管性皮膚病變(血管角化瘤)、排汗異常(無汗症或更為常見的少汗症)、特有的角膜及水晶體混濁、蛋白尿等；而儘管早期症狀與徵候未造成重要器官失能，仍可能造成顯著的病態，影響兒童的身體、就學及社會表現，限制其發展^[3, 4, 7]。

隨著病人年齡漸長，醣神經鞘脂質漸進地堆積在心血管 - 腎臟系統中，造成法布瑞



氏症的重大病態症狀，如心臟傳導異常、左心室肥厚、心肌纖維化、心肌缺血及梗塞、血栓形成、暫時性腦缺血、中風、微量白蛋白尿、蛋白尿、氮血症及末期腎臟疾病等^[3, 4, 14]。

(二) 異型合子女性病人

相對地，異型合子女性病人在其生命期中可能無任何症狀，但亦可能具有如典型男性病人般嚴重的症狀；此臨床表徵上的異質性被認為可部分歸因於「里昂化作用 (lionization)」，即兩條 X 染色體的其中之一隨機失去活性 (random X-chromosomal inactivation)。因此，異型合子女性病人基本上同時具有不等比例的正常及突變細胞，其疾病表現受 X 染色體去活化的態樣而定；較嚴重受到影響的女性病人可能在受影響的器官中，細胞表現較多帶有 GLA 突變基因的 X 染色體^[4, 7, 15]。

相對於男性病人，大部份異型合子女性病人有較為輕微的臨床病程及較佳的預後，但仍可能出現法布瑞氏症的各種症狀^[15]。輕微的表徵如特有而不影響視力的高狀角膜濁斑 (70%至 90%) 及水晶體混濁、肢端感覺異常 (50%至 90%)、局部或稀疏的血管角化瘤 (10%至 50%) 與無汗症^[4]；且其中有高比例的病人會出現涉及心臟、腦部及腎臟 (較為少見) 等重要器官的損傷，病程約較男性病人晚十年^[7]。

(三) 非典型/晚發型變異型 (atypical/late-onset variants) 臨床症狀

相較於幾乎不具有 α -Gal A 酵素活性的典型病人，非典型變異型病人因尚有殘存的酵素活性 (約為 2%至 20%正常值)，病程發展較為緩慢，故診斷年齡較典型病人晚了許多，大部分病人在 40 至 70 歲時發生末期腎病、心血管及/或腦血管疾病，且可能僅影響單一器官系統 (如心血管、腦血管或腎臟系統)，而少有或不具有典型法布瑞氏症的標誌性症狀 (如肢端感覺異常、血管角化瘤、角膜/水晶體混濁、無汗症等)^[7, 14]。

關於「心臟變異型」及「腎臟變異型」的表徵，分別略述於後，並請參考表二的比較資訊。值得注意的是，未來仍可能持續發現其他以特定部位表徵為主的變異型^[3]。

1. 心臟變異型

心臟變異型為最常見的非典型變異型。這些病人在其大半生命中多沒有症狀，且無法布瑞氏症的典型症狀；大部分是在心臟病徵出現後被診斷 (大於 40 歲)，與典型病人



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

同樣可觀察到有心肥大(通常涉及左心室壁及心室間隔)、與心肌病變相符的心電圖異常、非阻塞性肥厚性心肌症及心肌梗塞；亦可能有輕微至中度的蛋白尿，但一般不會發展成腎臟衰竭^[3, 4, 7]。

2. 腎臟變異型

有日本的研究在長期洗腎病人中發現到腎臟變異型；這些病人過去被誤診為慢性腎絲球腎炎(chronic glomerulonephritis)，其缺乏或僅有些許的 α -Gal A 酵素活性且具有 GLA 基因突變；大多沒有肢端感覺異常、血管角化瘤或角膜/水晶體混濁、無汗症等症狀，但具有中至重度的左心室肥大^[3, 4, 7]。

表二、典型與非典型法布瑞氏症的主要表徵^[4]

	典型	心臟變異型	腎臟變異型
發病年齡	4 至 8 歲	> 40 歲	> 25 歲
平均死亡年齡	41 歲	> 60 歲	> 60 歲
臨床表徵			
血管角化瘤	++	-	-
肢端感覺異常	++	-	-/+
少汗症/無汗症	++	-	-/+
角膜/水晶體混濁	+	-	-
心臟疾病	左心室肥大/缺血	左心室肥大/心肌病變	左心室肥大
腦血管疾病	暫時性腦缺血/中風	-	-
腎臟疾病	末期腎臟疾病	蛋白尿	末期腎臟疾病
殘存 α -Gal A 酵素活性	< 1%	> 1%	> 1%

※備註：符號「+」及「-」分別代表具有或不具有該項臨床表徵。

四、分子病理學

GLA 基因位於 X 染色體的長臂上(位置為 Xq22)，由 7 個外顯子(exons)組成，分布於 12,436 個鹼基對(base pairs)中^[7]。

法布瑞氏症可能導因於 GLA 基因中各式各樣的突變，如無意義或誤義點突變(nonsense or missense point mutation)、剪切突變(splicing mutation)、小缺失或插

台灣藥物法規
資訊期法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

入 (small deletion or insertion)、大缺失及框移突變(frameshift mutation)等^[4, 7]。

GLA 基因突變可能為良性變異，如變異型「p.Asp313Tyr」，仍具有約 60%的 α -Gal A 酵素活性，且顯示正常溶酶體功能，故此變異型被認為不會導致法布瑞氏症。現已發現超過 800 種具有致病性的 GLA 基因變異型，大部分具有家族特異性，僅出現在單一譜系 (pedigree)^[4, 7]；重生突變 (de novo mutation) 的頻率被估計約介於 3% 至 10%^[16]。

在非典型病人中所發現的 GLA 基因變異型，具有約 20% 的殘存 α -Gal A 酵素活性，其臨床表徵並非法布瑞氏症病人所特有 (如中風、心肌病變)；而晚發性心臟疾病相關的變異型，則包括 p.Ile91Thr、p.Arg112His、p.Phe113Leu、p.Asn215Ser、p.Met296Ile、p.Arg301Gln 及 p.Gly328Arg 等^[4]。

值得注意的是，雖然部分 GLA 基因突變的致病性已被良好敘述，但某些變異型的致病性尚不清楚；藉由篩檢研究所發現的法布瑞氏症病人之 GLA 基因變異型的意義，常是未知的 (variant/mutation of unknown significance)^[17]。

此外，某些 GLA 基因變異型的致病性是具有爭議的。例如變異型「p.Ala143Thr」與腎衰竭、中風及左心室肥大的相關性，被認為可能是選擇性偏差 (selection bias) 導致的結果；因大部分病人是在篩檢研究中被發現的，其體外 α -Gal A 酵素活性介於無法偵測到中等程度間不等，且缺乏 Gb3 堆積在受影響的組織中的組織病理學或超微結構證據^[18]。又如在特定病人族群篩檢研究中所發現的變異型「p.Arg118Cys」，雖具有高度的體外 α -Gal A 酵素活性，但基於其半胱氨酸殘基 (cysteine residue) 的理論考量，仍將之歸屬為致病性變異型^[19]。

五、基因型與表現型的相關性

不具有 α -Gal A 酵素活性的典型法布瑞氏症男性病人，一般具有各式各樣的 GLA 基因突變，包括大小基因重排 (large and small gene rearrangements)、剪切缺失、無意義突變或誤義突變；相反地，所有無症狀或輕微受影響的非典型病人的 GLA 基因突變皆為誤義突變或剪切缺失，具有殘存的 α -Gal A 酵素活性^[3, 4]。

然而，基因型與表現型的相關性尚未被明確建立，因為大部分患有法布瑞氏症的家族有其獨有的致病性變異型^[4]。

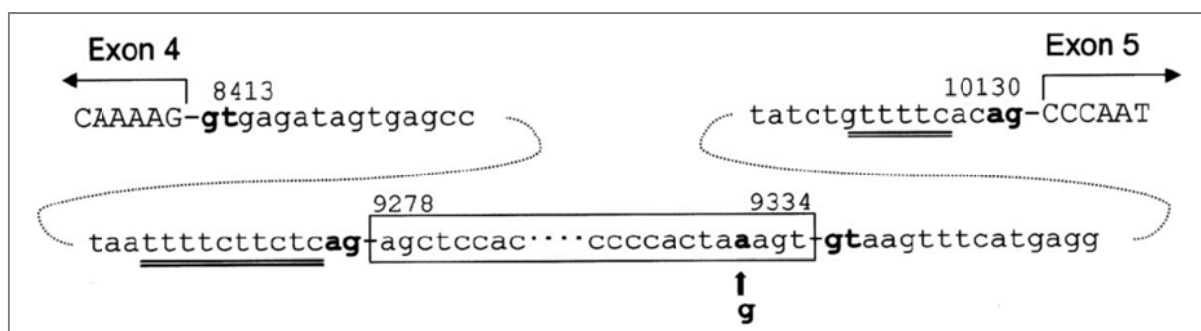


此外，在具有相同 GLA 基因變異型的病人群中，其臨床表現形態仍有廣泛的變異性。有一些致病性變異型，如 p.Arg112His、p.Arg301Gln 及 p.Gly328Arg，在典型表現型及心臟變異型表現型病人中皆有發現，顯示可能有其他修飾因子(modifying factors)與疾病表現型的差異有關^[3, 4]。

六、心臟變異型「IVS4+919G>A」

依序列命名的方式不同，「IVS4+919G>A」亦可表示為「g.9331G>A」或「c.936+919G>A」^[4]，最早是在 1 位晚發型法布瑞氏症日本病人發現，其臨床表徵為左心室肥大，且後續發展成肥厚性心肌症^[20]；此變異型是在 GLA 基因中發生剪接突變，使得轉譯提早結束；係於基因組 DNA 序列中第 4 個內含子(intron 4)的中間地帶，有 57 個核苷酸插入(對應位置為第 9278 至 9334 個核苷酸)，並在第 9331 個核苷酸位置發生單一核苷酸置換(由 G 置換為 A)；示意圖請參考圖一^[21]。

依據 Ishii 等人於 2002 年發表的研究，其分析結果顯示帶有此變異型的男性病人約具有 10%的殘存 α -Gal A 酵素活性^[21]。而依據 Lin 等人於 2010 年發表的研究，其分析 94 位帶有此變異型的台灣成年病人，結果顯示男性病人(22 位)及女性病人(72 位)的血漿 α -Gal A 酵素活性分別約為正常值的 10%及 50%^[22]。



圖一、心臟變異型「IVS4+919G>A」之基因突變示意圖^[21]

七、心臟變異型「IVS4+919G>A」與其臨床表現的相關性

(一) 臨床特徵

依據 Lin 等人於 2009 年發表的研究，其針對新生兒篩檢所發現的法布瑞氏症心臟變異型「IVS4+919G→A」個案進行譜系分析(pedigree analysis)；結果發現有 20 位

台灣藥物法規
資訊法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

母系祖父母具相同突變(包括 9 位外祖父及 11 位外祖母；年齡在 45 至 67 歲間)，而心臟評估結果顯示 3 位外祖父(33%)有肥厚性心肌病變^[23]。

Lin 等人後續於 2010 年發表進一步的研究結果，共納入藉由新生兒個案的譜系分析發現的 94 位心臟變異型「IVS4+919G→A」成年個案(包括 22 位男性及 72 位女性；平均年齡分別為 58 歲及 39 歲)，欲探討其是否具有心臟、腎臟及眼睛方面的臨床表徵。(1)共有 90 位接受心臟超音波檢查，結果發現 21%個案有左心室肥大；在男性及女性中分別為 67%及 7%。(2)共有 86 位接受尿液分析，結果發現 20%個案有微量白蛋白尿；在男性及女性中分別為 25%及 18%。(3)共有 52 位接受裂隙燈(slit-lamp examination)檢查，結果發現 79%個案具有至少一項法布瑞氏症相關眼部表徵；在男性及女性中分別為 43%及 84%^[22]。

Liu 等人於 2015 年發表的研究，旨在探討心臟表徵出現年齡的差異；收集參與「Fabry Outcome Survey」登錄研究且具有心臟症狀紀錄的 59 位法布瑞氏症病人(年齡在 15 至 87 歲間)，包括典型病人(18 位)及心臟變異型「IVS4+919G→A」(41 位)；其中大部分典型病人具有症狀且是因為尋求醫療協助而被診斷，而大部分心臟變異型「IVS4+919G→A」病人是藉由新生兒個案的譜系分析被發現才開始就診。研究結果發現「左心室肥大」為最常見的心臟症狀(見於 93%病人)，而左心室肥大出現的平均年齡在心臟變異型「IVS4+919G→A」男性及女性病人之間未有顯著差異(分別為 56 歲[30 人]及 57 歲[10 人])，典型男性病人則較典型女性病人較早出現此症狀(分別為 30 歲[4 人]及 50 歲[11 人])^[24]。

Wang 等人於 2020 年發表的研究，則進一步探究典型及晚發型心臟變異型法布瑞氏症病人的心臟侵犯嚴重程度差異；共連續納入 22 位典型病人(年齡 47.0 歲，男性 16 位)，與 22 位經年齡及性別配對的心臟變異型「IVS4+919G→A」病人(年齡 49.5 歲，男性 16 位)，以病人接受酵素替代療法(enzyme replacement therapy)治療之前的疾病狀態進行比較。研究結果發現典型及心臟變異型病人具有相似的心臟超音波檢查結果(如左心室質量、左心室中膈及後壁厚度、左心室射出分率等)、NT-proBNP 數值^{註 4}及 MSSI 心血管面向分數^{註 5}；此外，兩組病人的共病分布(包括高血壓、糖尿病及血脂異常)

^{註 4} NT-proBNP 為 N terminal pro B type natriuretic peptide (N 端前腦利鈉肽)的縮寫。

^{註 5} MSSI 為 Mainz Severity Score Index 的縮寫。MSSI 為一項臨床評分系統，被用以評估法布瑞氏症的疾病嚴重程度，包括整體、神經、心血管及腎臟等四個面向的症狀及徵候，各面向最高得分為 18、20、20、18 分，總分最高為 76 分；總分低於 20 分為

致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

亦為相似^[25]。

而 Hsu 等人於 2016 年發表的研究，係更具規模地探討法布瑞氏症心臟變異型「IVS4+919G→A」成人在心臟侵犯方面的自然病程發展，評估藉由新生兒個案的譜系分析發現的成年家族成員；(1)共有 620 位成人接受心臟超音波檢查，結果發現在年齡大於 40 歲的男性及女性中分別約 67%及 32%有左心室肥大，而 40 歲以下者則分別僅 4%及 2%在有左心室肥大邊緣(borderline)。(2)共有 100 位接受心臟核磁共振檢查，結果發現在未有左心室肥大的成年男性(42 位)及女性(30 位)中分別有 38%及 17%有延遲顯影，顯示可能較左心室肥大更早出現嚴重且不可逆的心肌纖維化。(3)共有 17 位未有左心室肥大但有心肌纖維化的成年病人接受心臟組織切片檢查(endomyocardial biopsy)，結果發現全數病人的心肌細胞中皆有顯著的病理變化及 Gb3 堆積^[26]。

此外，Lee 等人於 2016 年發表的研究指出，法布瑞氏症心臟變異型「IVS4+919G→A」病人的臨床表徵亦涉及中樞神經系統；其納入 26 位有進行腦部核磁共振檢查的心臟變異型「IVS4+919G→A」病人(包括 20 位男性及 6 位女性；年齡中位數為 60 歲)，相較於經年齡及性別配對的健康對照組(共 26 位)，這些病人有較大量的深部腦白質白斑(white matter hyperintensities)，且較高比例發現有梗塞及具丘腦枕雙邊對稱墊狀隆起病徵(pulvinar sign)^[27]。而後在 2017 年發表的研究中，Lee 等人進一步分析參與「Fabry Outcome Survey」登錄研究且在診斷後有進行腦部核磁共振檢查的 25 位心臟變異型「IVS4+919G→A」病人(年齡中位數為 61 歲)及 12 位典型病人(年齡中位數為 43 歲)，所有病人皆有使用酵素替代療法(agalsidase alfa)；結果指出兩類病人有相似的腦部核磁共振檢查結果，不過典型病人的基底動脈擴張(basilar artery dilatation)程度較大(基底動脈直徑中位數分別為 2.7 mm 及 3.2 mm； $p=0.293$)^[28]。

(二) 生化檢驗結果

依據 Chien 等人於 2013 年發表的研究，針對法布瑞氏症心臟變異型「IVS4+919G→A」的男性新生兒個案及其成年家族成員測量乾燥血片中的 lyso-Gb3 數值(globotriaosylsphingosine；為 Gb3 的 lyso 衍生物)；結果發現各年齡層心臟變異型

輕度疾病、介於 20 至 40 分為中度疾病、大於 40 分為重度疾病。

值得注意的是，典型及心臟變異型病人雖有相似的心血管面向分數，但因典型病人有較高比例具有窩狀角膜濁斑、肌肉骨骼異常、肢端感覺異常、發燒/疼痛危機(fever/pain crisis)、蛋白尿等症狀，故典型病人於整體、神經及腎臟面向的分數皆顯著高於心臟變異型病人。

致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

「IVS4+919G→A」男性個案的 lyso-Gb3 數值皆高於經年齡配對的對照組，但相較於典型病人則顯著較低；而心臟變異型「IVS4+919G→A」異型合子女性成年個案的 lyso-Gb3 數值，則未有升高^[29]。

而 Liao 等人於 2013 年發表的研究結果亦支持前述發現，並進一步指出在心臟變異型「IVS4+919G→A」女性個案中，有症狀者的血漿 lyso-Gb3 數值顯著高於對照組(2.1 to 4.3 nM 相較於 0.2 to 1.1 nM)，而無症狀者的血漿 lyso-Gb3 數值範圍(0.1 to 3.0 nM)則有 19%與對照組重疊。此外，大部分心臟變異型「IVS4+919G→A」個案(約 70%男孩及 45%女孩)於出生時的血漿 lyso-Gb3 數值已有升高，且數值隨年齡增長而逐漸爬升($p < 0.01$)^[30]。

(三) 組織病理學特性

依據 Hsu 等人於 2014 年發表的研究，分析具有左心室肥大的心臟變異型「IVS4+919G→A」病人之心肌組織切片；共納入 22 位病人(17 位為男性，5 位為女性；年齡中位數為 61 歲)，其中 17 位病人在取樣前已使用酵素替代療法(agalsidase alfa 或 agalsidase beta)8 至 51 個月期間不等，其餘 5 位病人則未曾使用酵素替代療法。結果發現除了 3 位已使用酵素替代療法超過 3 年的病人外，他 19 位病人的心肌細胞中皆觀察到有明顯的病理變化及 Gb3 堆積；而不同於典型病人，在此 22 位心臟變異型病人中皆未發現有 Gb3 堆積在微血管內皮細胞中。Hsu 等人認為這些發現顯示，心臟變異型「IVS4+919G→A」確實為具有致病性的晚發型法布瑞氏症突變^[31]。

(四) 其他意見

然而，值得注意的是，Chiang 等人於 2017 年發表的研究結果，認為 GLA 基因帶有「IVS4+919G→A」突變並非我國發生顯著心臟疾病的常見原因。其針對健康對照組及其他疾病世代(包括第二型糖尿病、心衰竭、心室性心搏過速、心房顫動及冠狀動脈疾病)直接進行基因型鑑定(genotyping)，並另評估健康對照組及第二型糖尿病世代的心臟情況。結果發現在健康對照組中有 0.245%男性(4/1,634 位)及 0.123%女性(2/1,634 位)的 GLA 基因帶有「IVS4+919G→A」突變；而在第二型糖尿病世代中則分別有 0.188% (4/2,133 位)及 0.385% (7/1,816 位)；此外，在前述 17 位「IVS4+919G→A」突變的攜帶者(年齡在 39 至 70 歲間)中，僅有 2 位男性具有心臟相關疾病(心肌梗塞及高血壓性心臟疾病)。另一方面，在心臟疾病世代中(共 649 位)，僅有 1 位心衰竭男性病人的

台灣藥物法規
資訊與法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

GLA 基因帶有「IVS4+919G→A」突變。故 Chiang 等人認為基因型「IVS4+919G→A」與表現型的相關性及其自然病程仍需要更進一步的研究^[32]。

結語

我國自新生兒篩檢計畫中發現法布瑞氏症有超乎預期的高出生盛行率，而其中八成以上篩檢陽性個案具有法布瑞氏症心臟變異型「IVS4+919G>A」。針對法布瑞氏症心臟變異型「IVS4+919G>A」與其臨床表現的相關性，我國至今已發表數篇相關文獻^[23-31]，這些研究結果指出我國帶有此變異型的成年男性及女性病人血漿 α -Gal A 酵素活性分別約為正常值的 10%及 50%，且可能出現肥厚性心肌病變、左心室肥大、心肌纖維化、微量白蛋白尿、法布瑞氏症眼部相關病徵、中樞神經系統侵犯及生物標記(血漿 lyso-Gb3)數值升高等臨床表現。不過也有流行病學研究^[32]基於針對健康對照組、第二型糖尿病及心臟疾病病人群直接進行基因型鑑定的結果，指出大部分帶有「IVS4+919G→A」突變的受試者未出現異常的心臟表徵，心臟疾病病人群則幾乎未有受試者帶有「IVS4+919G→A」突變，進而提出法布瑞氏症心臟變異型「IVS4+919G>A」與表現型的相關性及其自然病程仍需要更進一步研究的看法。

綜合上述，本文認為目前對於我國盛行的法布瑞氏症心臟變異型「IVS4+919G>A」，在其疾病發展及治療方面仍有未盡明確之處，如新生兒篩檢心臟變異型「IVS4+919G>A」陽性個案未來實際發病的比例、心臟變異型「IVS4+919G>A」疾病自然病程發展、是否有修飾因子或其他因素可能影響心臟變異型「IVS4+919G>A」的臨床表現形態、心臟變異型「IVS4+919G>A」病人起始使用酵素替代療法的最佳時機等，期待未來持續有研究投入此項公共衛生議題，共同為目前未解之謎拼湊出更為清晰的知識版圖，以供相關決策單位參考。

參考文獻

1. 衛生福利部國民健康署. 公告罕見疾病名單暨 ICD-10-CM 編碼一覽表(依疾病分類排序). <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=596&pid=1065>. Accessed October 12, 2020. .
2. Hopkin RJ, Grabowski GA. Lysosomal Storage Diseases. In: Jameson JL, Fauci



台灣藥物法規
資訊法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

- AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
- Desnick R, Ioannou Y, Eng C. Alpha-Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:3733-3774.
 - Mehta A, Hughes DA. Fabry Disease. 2002 Aug 5 [Updated 2017 Jan 5]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292/>. Accessed September 15, 2020.
 - Hwu W-L, Chien Y-H, Lee N-C, 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). *Human mutation* 2009; 30(10): 1397-1405.
 - Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). The Johns Hopkins University. Fabry Disease. Entry No: 301500. Last Edited June 23, 2016. <https://www.omim.org/entry/301500#creationDate>. Accessed September 15, 2020.
 - Germain DP. Fabry disease. *Orphanet journal of rare diseases* 2010; 5: 30.
 - 衛生福利部國民健康署. 109年9月罕見疾病通報個案統計表. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=4268&pid=13224>. Accessed October 12, 2020.
 - Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *Jama* 1999; 281(3): 249-254.
 - Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Human genetics* 1999; 105(1-2): 151-156.



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

11. van der Tol L, Smid BE, Poorthuis BJ, et al. A systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance. *Journal of medical genetics* 2014; 51(1): 1-9.
12. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, Chen B, Yasuda M, Desnick RJ. Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. *Journal of medical genetics* 2018; 55(4): 261-268.
13. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *American journal of human genetics* 2006; 79(1): 31-40.
14. Hsu TR, Niu DM. Fabry disease: Review and experience during newborn screening. *Trends in cardiovascular medicine* 2018; 28(4): 274-281.
15. Schiffmann R. Fabry disease. *Pharmacology & Therapeutics* 2009; 122(1): 65-77.
16. Gal A, Hughes DA, Winchester B. Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease - recommendations of a European expert group. *Journal of inherited metabolic disease* 2011; 34(2): 509-514.
17. Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *International journal of cardiology* 2014; 177(2): 400-408.
18. Terryn W, Vanholder R, Hemelsoet D, et al. Questioning the Pathogenic Role of the GLA p.Ala143Thr "Mutation" in Fabry Disease: Implications for Screening Studies and ERT. *JIMD reports* 2013; 8: 101-108.
19. Ferreira S, Ortiz A, Germain DP, et al. The alpha-galactosidase A p.Arg118Cys variant does not cause a Fabry disease phenotype: data from individual



台灣藥物法規
資訊法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

- patients and family studies. *Molecular genetics and metabolism* 2015; 114(2): 248-258.
20. Chien YH, Lee NC, Chiang SC, Desnick RJ, Hwu WL. Fabry disease: incidence of the common later-onset alpha-galactosidase A IVS4+919G-->A mutation in Taiwanese newborns--superiority of DNA-based to enzyme-based newborn screening for common mutations. *AJNR American journal of neuroradiology* 2012; 18: 780-784.
21. Ishii S, Nakao S, Minamikawa-Tachino R, Desnick RJ, Fan JQ. Alternative splicing in the alpha-galactosidase A gene: increased exon inclusion results in the Fabry cardiac phenotype. *American journal of human genetics* 2002; 70(4): 994-1002.
22. Lin HY, Huang CH, Yu HC, et al. Enzyme assay and clinical assessment in subjects with a Chinese hotspot late-onset Fabry mutation (IVS4 + 919G-->A). *Journal of inherited metabolic disease* 2010; 33(5): 619-624.
23. Lin HY, Chong KW, Hsu JH, et al. High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. *Circulation Cardiovascular genetics* 2009; 2(5): 450-456.
24. Liu HC, Perrin A, Hsu TR, et al. Age at First Cardiac Symptoms in Fabry Disease: Association with a Chinese Hotspot Fabry Mutation (IVS4+919G>A), Classical Fabry Mutations, and Sex in a Taiwanese Population from the Fabry Outcome Survey (FOS). *JIMD reports* 2015; 22: 107-113.
25. Wang WT, Sung SH, Liao JN, Hsu TR, Niu DM, Yu WC. Cardiac manifestations in patients with classical or cardiac subtype of Fabry disease. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA* 2020; 83(9): 825-829.
26. Hsu TR, Hung SC, Chang FP, et al. Later Onset Fabry Disease, Cardiac Damage Progress in Silence: Experience With a Highly Prevalent Mutation. *Journal of the American College of Cardiology* 2016; 68(23): 2554-2563.



27. Lee HJ, Hung SC. Brain MR Imaging Findings of Cardiac-Type Fabry Disease with an IVS4+919G>A Mutation. 2016; 37(6): 1044-1049.
28. Lee HJ, Hsu TR, Hung SC. A comparison of central nervous system involvement in patients with classical Fabry disease or the later-onset subtype with the IVS4+919G>A mutation. 2017; 17(1): 25.
29. Chien YH, Bodamer OA, Chiang SC, Mascher H, Hung C, Hwu WL. Lyso-globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3) levels in neonates and adults with the Fabry disease later-onset GLA IVS4+919G>A mutation. *Journal of inherited metabolic disease* 2013; 36(5): 881-885.
30. Liao HC, Huang YH, Chen YJ, et al. Plasma globotriaosylsphingosine (lysoGb3) could be a biomarker for Fabry disease with a Chinese hotspot late-onset mutation (IVS4+919G>A). *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2013; 426: 114-120.
31. Hsu TR, Sung SH, Chang FP, et al. Endomyocardial biopsies in patients with left ventricular hypertrophy and a common Chinese later-onset Fabry mutation (IVS4 + 919G > A). *Orphanet journal of rare diseases* 2014; 9: 96.
32. Chiang HL, Wang NH, Song IW, et al. Genetic epidemiological study doesn't support GLA IVS4+919G>A variant is a significant mutation in Fabry disease. *Molecular genetics and metabolism* 2017; 121(1): 22-27.