

# 遺傳疾病帶因篩檢

新光吳火獅紀念醫院 婦產科 陳立珊 李毅評

遺傳疾病是全球主要的健康問題之一，在許多國家的發病率呈現上升趨勢。這不僅對個人和家庭造成影響，還對整個社會健康系統構成挑戰。因此，加強對遺傳疾病的研究和預防措施至關重要，以改善人們的生活品質和促進公共健康。

遺傳疾病帶因者為本身帶有隱性遺傳疾病的基因，但沒有疾病症狀的人，因為沒出現過症狀，並不會意識到自己是帶因者，但如果夫妻雙方有相同隱性遺傳疾病的基因帶因，就有可能遺傳給後代。因此，對於懷孕計劃的個人和夫妻來說，了解自己是否是遺傳疾病的帶因者可以用以制定未來的生育計劃。

根據世界衛生組織的統計，全球因為先天性缺陷而死亡的新生兒約3-6%，其中約20%是遺傳因素導致，80%的患病孩童回溯其雙親，均沒有疾病家族史，全球有超過10,000種單基因遺傳疾病，總發生率約1%。除發生率高以外，在常規的產檢項目中，不容易檢測到隱性遺傳疾病（唐氏症篩檢、非侵入性檢查NIPT、羊膜穿刺、超音波檢查等）<sup>1,2</sup>。

帶因者篩檢是透過次世代定序技術檢測不同疾病的單一基因<sup>3</sup>，抽取4-8毫升的周邊血液，一次檢測就可以評估多項單基因隱性遺傳疾病，以偵測特定隱性遺傳疾病帶因者，其目的是提供父母或準父母有意義的資訊，提前了解自己的基因狀況，讓他們了解有機率會生下罹病的孩子，因此能夠依其患病風險、信仰、接受度等想法來制定懷孕計劃、孕產前檢測選擇及長期人生家庭規劃。從基因了解胎兒的患

病風險，及早檢測，及早準備，在現今少子化的社會中，期望幫助所有家庭都能放心的孕育下一代。

有鑑於技術的突破與應用，美國婦產科醫學會(The American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)認為泛種族篩檢和多疾病帶因篩檢可做為孕產前帶因篩檢的選擇<sup>4</sup>，也建議所有考慮懷孕或已懷孕的個案或夫妻接受帶因篩檢，考慮到風險與效益，選擇的疾病應符合下列條件：帶因率高於或等於1/100 (1%)、有清楚定義的臨床表徵、對生活品質有不良影響、導致認知或生理上的損害、需手術或醫療介入，及早期發病。美國醫學遺傳學暨基因體學學會(American College of Medical Genetics, ACMG)根據基因組彙總資料庫(gnomAD), Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Orphanet, MedlinePlus database帶因頻率將帶因者分為四層<sup>5,6</sup>：

Tier 1 : cystic fibrosis, spinal muscular atrophy and risk based screening ;

Tier 2 : 帶因頻率 $\geq 1/100$ ，且包含tier 1 ;

Tier 3 : 帶因頻率 $\geq 1/200$ 、X染色體性聯遺傳疾病，且包含tier 1 ;

Tier 4 : 帶因頻率 $< 1/200$ 。

ACMG建議所有計畫懷孕或已經懷孕的患者都應該接受Tier 3帶因者篩檢，Tier 4則應提供給已知或可能為近親關係的伴侶、因家族史需要進一步評估的患者，不應常規進行Tier 4的篩檢。

另外，ACMG針對與外顯子組或基因組測序適應症無關之次要發現(secondary findings, SFs)的指引強調SFs對檢測者的重要性，我們有義務於諮詢過程中需告知檢測者發現SFs的可能性並報告受測者結果，ACMG SF v3.1列表的73個基因可分為四大類包括心血管疾病、代謝性疾病、癌症風險與其他，會考慮納入SF列表的基因須符合以下條件<sup>7</sup>：

- 具有較高外顯率。
- 臨床表現：攜帶致病變異的個體可能長期無症狀，但具高發病率或死亡率，急性發病，可在兒童或成人時期發病。
- 目前已有預防措施或治療（藥物、手術或提早監測），早期發現或可降低長期死亡率的疾病。

## 遺傳諮詢

### 檢測前諮詢

- 病患可自由選擇，可於任何時間進行。
- 建議優先進行孕前篩檢：為了降低懷孕期間可能面臨的週數限制並確保能做生殖選擇，相較於懷孕期間才進行帶因篩檢，更建議於懷孕前便進行帶因篩檢。
- 若於懷孕期間進行帶因篩檢，應該提供夫妻兩人同時進行篩檢的選擇。
- 隱性遺傳疾病的帶因者通常不會有臨床症狀，部分性聯遺傳疾病的女性帶因者可能有臨床症狀（例：Fragile X syndrome、Duchenne Muscular Dystrophy）。

- 夫妻為近親關係時為同一疾病帶因者的機率提高，故胎兒患病風險也提高。
- 帶因篩檢無法篩檢所有遺傳疾病。
- 帶因篩檢無法篩檢胎兒自發性的新突變，也不可取代出生後的新生兒篩檢。
- 同一疾病可能有多種致病機轉，帶因篩檢無法偵測所有可能致病的變異，故帶因篩檢報告結果為陰性者，只能降低該疾病帶因風險，但無法完全排除。
- 和疾病關係不明確的基因，不應列入帶因篩檢的範圍。
- 例行帶因篩檢不應出具臨床意義不明的變異位點(Variant of Unclear Significance, VUS)。除非家族有特殊狀況，並且有於檢前即充份和受檢人說明VUS限制，並經其同意。

### 檢測後諮詢

1. 若夫妻其中一人經帶因篩檢，確認為疾病帶因者：
  - 應提供該疾病知識。
  - 若為體染色體隱性遺傳疾病，則配偶應進行相同基因的帶因篩檢（應進行該基因完整定序，而非只檢測該基因上特定少數變異位點）（若為性聯遺傳疾病，則不需要檢測男性配偶）。
  - 若配偶帶因篩檢為陰性，僅代表配偶是帶因者的機率降低，但不代表絕對排除該疾病帶因風險。因此，夫妻之胎兒罹患該疾病的風險降低，但無法完全排除。

- 若已經懷孕，而配偶因故無法進行帶因篩檢，則應提供產前胎兒診斷選擇。
- 帶因篩檢結果偽陽性可能的原因：(1) 該位點可能有不完全外顯率(reduced penetrance)即帶有基因位點變異，但臨床沒有疾病表徵 (2)帶有相同變異位點的患者不多，可參考的文獻或證據數量有限 (3)每個檢測單位對相同變異位點的臨床致病性判讀規則可能不同。

## 2. 夫妻兩人皆為同疾病帶因者：

- 討論不同生殖方法或孕產前檢測選擇，及各項的優缺點（借精、借卵、借胚胎、領養）。
- 人工生殖及胚胎著床前疾病基因檢測 (Preimplantation Genetic Testing)。
- 胎兒產前診斷（絨毛膜檢測或羊水檢測）。
- 若胎兒確診患病繼續妊娠與否的選擇。
- 疾病知識及相關兒科照護。

## 方法

為分析臺灣本土資料，找出臺灣人帶因率較高的遺傳疾病、夫妻雙方為同型遺傳疾病的帶因者的比例，提供後續遺傳諮詢參考與降低目前未識別的併發症。

在2018年至2022年，我們於單一醫學中心收集接受孕前或產前基因評估的受試者，需符合以下標準：（1）年滿18歲、（2）計劃懷孕或懷孕的夫妻、（3）有近親關係的夫妻；並排除：（1）超過妊娠24周、（2）因其他因素

計畫接受侵入性檢查。

我們參考Beacon Expanded Carrier Screening Panel針對自體體染色體隱性遺傳疾病及X染色體性聯遺傳疾病進行分析，最多篩檢400多個可能發生變異的基因。

## 結果與討論

在這項研究中，我們納入了464名受試者，其中包括51對夫妻。這些夫妻在孕前或產前共同接受了基因檢測。研究方案由新光醫院人體試驗委員會審查並批准（IRB編號：20230403 R）。

在這51對夫妻中，有9對在檢測範圍內均未帶有基因異常，37對夫妻各自檢測出基因變異，但彼此之間的變異並不相同。此外，有5對夫妻帶有相同的基因變異，其中4對夫妻雙方均攜帶GJB2基因變異，這是導致非症候性遺傳性聽力損失的基因之一，另1對夫妻共同攜帶ATP7B基因變異，該基因與罕見疾病威爾森氏症有關。

在Tier 2（表一），即帶因頻率 $\geq 1/100$ 的基因變異中，GJB2變異在臺灣族群中是最常見的，帶因率為21.64%，造成甲型海洋性貧血的HBA1/HBA2佔6.2%，脊髓性肌肉萎縮症(SMN1)與囊狀纖維化(CFTR)帶因率分別為3.2%和1.5%。

在Tier 3（表二），即帶因頻率 $\geq 1/200$ 與X染色體性聯遺傳疾病的基因變異中，甲基丙二酸血症-MUT型帶因率為0.8%，苯酮尿症(PAH)、隱性多囊性腎疾病-PKHD1型為

表一 帶因頻率至少為1/100的基因變異  
(Tier 2)於台灣族群的帶因率

基因	疾病名稱	帶因率
Tier 2 : $\geq 1/100$ carrier frequency		
GJB2	非症候群型遺傳性聽障-GJB2型	21.6%
HBA1/ HBA2	甲型海洋性貧血	6.2%
GALC	Krabbe氏症 (球細胞腦白質失養症)	4.3%
CYP21A2	先天性腎上腺增生症-21羥化酶缺乏症	3.7%
DUOX2	先天性甲狀腺低功能症-DUOX2型	3.4%
SMN1	脊髓性肌肉萎縮症	3.2%
SLC26A4	Pendred氏症候群	3.0%
SLC25A13	Citrin缺乏症	2.9%
G6PD	葡萄糖-六-磷酸鹽去氫酶缺乏症 (蠶豆症)	2.9%
ATP7B	威爾森氏症	2.5%
ETFDH	戊二酸尿症-IIC	2.4%
GAA	龐貝氏症(肝醣儲積症第二型)	2.0%
COL4A3	艾柏症候群-COL4A3	1.9%
CEP290	Bardet-Biedl氏症候群-14型	1.9%
GNE	包涵體肌肉病變	1.9%
POLG	漸進性外眼肌麻痺	1.9%
EYS	視網膜色素變性-25	1.9%
OTOF	非症候群型遺傳性聽障-OTOF型	1.9%
USH2A	尤塞氏綜合症-2A	1.9%
SLC22A5	原發性肉鹼缺乏症	1.8%
UGT1A1	克果納傑氏症候群	1.4%
DPYD	二氫嘧啶脫氫酶缺乏症	1.4%
PTS	四氫基喋呤缺乏症	1.4%
FKRP	肌肉失養症糖基化功能缺陷-FKRP型	1.4%
CFTR	囊狀纖維化	1.5%
HBB	鐮刀型紅血球症；乙型海洋性貧血 血紅素C疾病	1.5%

表二 帶因頻率至少為1/200的基因變異  
(Tier 3)於台灣族群的帶因率

基因	疾病名稱	帶因率
Tier 3: $\geq 1/200$ carrier frequency (includes Tier 2) and X-linked conditions		
FMR1	X染色體脆折症	0.6%
PAH	苯酮尿症(苯丙胺酸羥基化酶缺乏症)	0.7%
PKHD1	隱性多囊性腎疾病-PKHD1型	0.7%
BTD	生物素酵素缺乏症	0.5%
CPT2	肉鹼結合酶缺乏症第二型	0.5%
GCDH	戊二酸尿症-I型	0.5%
ARSA	異染性白質退化症	0.5%
MUT	甲基丙二酸血症-MUT型	0.8%
MMAA	甲基丙二酸血症-cb1A型	0.5%
GJB6	非症候群型遺傳性聽障-GJB6型	0.5%
PCCA	丙酸血症-PCCA型	0.5%
CYP19A1	芳香環轉化酶缺乏症	1.0%
BBS2	Bardet-Biedl氏症候群-2型	1.0%
NTRK1	先天性痛覺不敏感合併無汗症	1.0%
NPHS2	先天性腎病症候群-2型	1.0%
F11	第十一凝血因子缺乏症	1.0%
MEFV	家族性地中海熱病	1.0%
ALPL	低磷酸酯酶症	1.0%
NPHP1	Joubert氏症候群-4型	1.0%
AGXT	原發性高草酸鹽尿症-1型	1.0%
CTSK	緻密性成骨不全症	1.0%
COL27A1	鋼鐵症候群	1.0%
TTC37	髮-肝-腸症候群	1.0%
CNGB1	網膜色素變性-CNGB1型	1.0%

0.7%，X染色體脆折症之致病基因FMR1帶因率為0.6%。

在我們的研究中有25位帶有符合SFs的基因變異（表三），佔受試者的5.3%，幾乎所有受試者僅表現出一個致病性基因變異，僅有一位具有兩個體染色體隱性遺傳基因變異，在體染色體顯性遺傳疾病中風險最高的是家族性高膽固醇血症，而在體染色體隱性遺傳疾病組中

是龐貝氏症（肝醣儲積症第二型），但都僅為帶因者。

此篇是單一中心的回顧性研究，儘管所有合格的受試者都被納入，但與整個人口相比，樣本量仍然很小，因此建立的人群可能無法代表整個台灣人口。另外所有的定序技術都有其局限性。

表三 根據美國醫學遺傳學和基因組學學會建議納入的次要發現於臺灣族群的帶因率

大分類	小分類	基因	OMIM	遺傳模式	Number of compound heterozygotes/homozygotes identified	帶因率	佔比
心血管疾病	家族性高膽固醇血症	LDLR	606945	AD	3	0.65	12%
		APOB	144010	AD	1	0.22	4%
	(致) 心律失常性右心室心肌病變	DSG2	610193	AD	1	0.22	4%
	先天性QT間期延長症候群	SCN5A	603830	AD	1	0.22	4%
代謝性疾病	生物素酵素缺乏症	BTD	253260	AR	2	0.43	8%
	龐貝氏症（肝醣儲積症第二型）	GAA	232300	AR	6	1.29	24%
癌症風險	家族性腺瘤息肉症	APC	175100	AD	1	0.22	4%
	遺傳性MUTYH基因變異相關性息肉病	MUTYH	608456	AR	1	0.22	4%
	遺傳性非息肉大腸直腸癌	MSH6	614350	AD	1	0.22	4%
其他	RPE65基因相關之視網膜病變	RPE65	613794	AR	1	0.22	4%
	威爾森氏症	ATP7B	277900	AR	5	1.08	20%
	惡性高熱易感症	CACNA1S	601887	AD	1	0.22	4%
		RYR1	145600	AD	1	0.22	4%
	遺傳性血鐵沉積症	HFE	235200	AR	1	0.22	4%

## 結論

在台灣族群中，我們觀察到GJB2、HBA1/HBA2、LDLR、GAA和ATP7B基因變異有較高頻率。透過基因定序檢測得到的這些基因，可為降低成年人疾病盛行率以及新生兒遺傳疾病提供策略。

## 參考文獻

1. World Health Organization. (2020). Genetics and Genomics for Health. Retrieved from <https://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/>
2. Kingsmore S: Comprehensive carrier screening and molecular diagnostic testing for recessive childhood diseases. PLoS Curr 2012; 4: e4f9877ab8ffa9.
3. Hallam S, Nelson H, Greger V, et al: Validation for clinical use of, and initial clinical experience with, a novel approach to population-based carrier screening using high-throughput, next-generation DNA sequencing. J Mol Diagn 2014; 16(2): 180-9.
4. Committee Opinion No. 691: Carrier screening for genetic conditions. Obstet Gynecol 2017; 129(3): e41-55.
5. Gregg AR, Aarabi M, Klugman S, et al: Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med 2021; 23(10): 1793-806.
6. Richards S, Aziz N, Bale S, et al: Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015; 17(5): 405-24.
7. Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, et al: ACMG SF v3.1 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med 2022; 24(7): 1407-14. 

