

第III單元

新生兒先天代謝異常疾病篩檢之簡介

壹、遺傳疾病簡介--兼談新生兒篩檢的意義

貳、新生兒篩檢之疾病介紹

參、遺傳諮詢的理論和實際應用

壹、遺傳疾病簡介--兼談新生兒篩檢的意義

武光東教授

一、遺傳疾病的種類

嚴格講來，沒有一種病是 100% 的遺傳病，也沒有一種病是 100% 的非遺傳病。所有的疾病都是分佈在一條譜帶上(圖一)。



圖一、疾病的分佈譜帶

在帶的一端為環境因素(E)，在帶的另一端為遺傳因素(G)。凡靠近 G 端的就是遺傳病，如苯酮尿症，半乳糖血症是；凡靠近 E 端的就是環境病或非遺傳病，如胃潰瘍，肺結核是；落在譜帶中間的疾病，遺傳因素和環境因素都扮演著重要的角色，如糖尿病和高血壓是。在遺傳疾病中，有的是由染色體數目異常或構造異常所引起，或者由於某一基因發生突變所誘致，後者特別稱曰單因子遺傳或孟德爾式遺傳(Mendelian inheritance)。孟德爾式遺傳中又可分為(一)體染色體顯性(autosomal dominant)遺傳，如亨丁頓氏舞蹈病(Huntington's chorea)此病代代相傳，男女患病機會相等；(二)體染色體隱性(autosomal recessive)遺傳，如纖維性囊腫(cystic fibrosis)；(三)性連遺傳，亦有顯隱之分，如為隱性，患者多為男性，如血友病(hemophilia)。此外，有許多疾病是因複雜的遺傳因素和複雜的環境因素交互作用而來的，通稱為多因子遺傳(multifactorial inheritance)病。大家公認許多常見的先天異常(如幽門狹窄和先天性心臟病)，或某些精神疾病(精神分裂和精神病)及慢性病(高血壓、胃潰瘍和冠狀動脈疾病)均屬此類。

但遺傳疾病每當雜異性(genetic heterogeneity)，由臨床診斷可能為一種病，但其真正成因可能不盡相同。因此遺傳疾病之正確診斷須經更精密之研究方能定論。

單基因遺傳病的個別發生率雖低，但其種類卻甚多。據 McKusick 氏 1992 年的資料顯示，總數已達五千七百多種。其中絕大部份均病情嚴重，沒有一種可以治癒，僅有極少數是可以治療的。

二、遺傳疾病的發生率

許多的調查研究顯示、在新生嬰兒中至少有 1/50 患主要的先天性異常，1/100 患單基因疾病，1/200 患嚴重的染色體異常疾病。就染色體而言，產前異常的情形更為嚴重。早期自然流產的胎兒，60% 以上有染色體異常。若以特定染色體加以比較，自然流產者可比新生兒異常者高出很多倍。譬如唐氏症(Down syndrome)約 3-4 倍，透納症(Turner syndrome)在 150 倍以上。除上述多一條或少一條的染色體異常外，自然流產中次常見的為三倍體(triploidy)和四倍體(tetraploidy)在人類中，這些多倍體的受精卵均無法存活。在死胎(stillbirth)和死嬰(neonatal death)中，若干調查顯示染色體異常率在 6-7% 之間，其中 1% 為性染色體異常(活嬰僅佔 0.21%)，3% 為體染色體多了一條(活嬰為 0.12%)，所餘為各種其他異常。上述資料顯示，絕大多數的染色體異常均有致死的作用，在懷孕早期或晚期發生自然流產，只有一小部份會發生在活嬰中。

有關單基因遺傳疾病的發生率，過去雖有很多研究，但估算率均較實際為低。推其原因，一方面許多這類疾病發病較晚，同時鑑定亦很難完全。如果我們將晚期發病的疾病，如血膽固醇過高(2/1,000)，亨丁頓舞蹈症(0.5/1,000)，多囊性腎病(0.8/1,000)和纖維神經瘤病(0.4/1,000)等包括在內，較新的估計是體染色體顯性病發生率為 0.7%，體染色體隱性病約為 0.25%，性連遺傳病約為 0.05%。上述發生率之估算族群係以西方人為準，但是若干遺傳性疾病（如纖維性囊

腫，鐮形紅血球病及 Tay-Sachs 病)在不同人種及不同地區均有顯著的發生率差異。

就主要的先天異常而言，凡嬰兒多在醫院出生的地方，其發生率的估算即相當可靠。雖在不同人種、不同區域亦有相當變異。譬如神經管缺損(無腦症和脊柱裂)，愛爾蘭人的發生率是北美洲黑人的 10 倍，但大多數人群總發生率約為 2%。

三、遺傳疾病與嬰兒期死亡的關係

在已開發的西方國家，由於物質環境的改良，營養的無虞匱乏和傳染病的獲得控制，遺傳疾病在嬰兒死亡的原因中扮演著越來越重要的角色。環境因素與遺傳因素對於英國兒童死亡的重要性隨著時代不同而有顯著的改變，其詳情見表一：

表一、在英國醫院中導致嬰兒死亡的遺傳因素
與非遺傳因素的百分比

	倫 敦		新 堡	愛丁堡
	-1914	-1954	-1966	-1967
非遺傳因素	83.5	62.5	58.0	50.0
遺傳因素				
單基因	2.0	12.0	8.5	8.9
染色體	—	—	2.5	2.9
多因子	14.5	25.5	31.0	38.2

但是在落後國家，情形則大不相同。譬如在印度 Madras 地方，1976 年醫院內嬰兒死亡的資料顯示，有 95% 的死亡原因是由於非遺傳因素，通常都是傳染性疾病，而遺傳性致死的病例尚不到 5%。由此可知，生活狀況愈改善，營養條件愈好，遺傳性疾病的重要性亦愈顯著。

四、遺傳疾病與罹病率

據若干調查顯示，每 10 個患病幼兒中，至少有一個是由部份遺傳因素所引起；每 20 個患病嬰兒中，有一個全由遺傳因素所導致。在成人病患中，由單基因或染色體異常所導致的一般在 1% 以下。究其原因，一方面許多遺傳疾病導致早期死亡，在成人中不會出現；另一方面許多遺傳疾病很難加以診斷，而未能作正確歸類。因此在成人病患中，真正遺傳病發生率較現今估算者為高。

五、遺傳疾病的防治

遺傳疾病種類繁多，但可治療的極其有限，可治癒的還在實驗階段，爲了減少殘障人口以提高人口素質，增進家庭和社會福祉，預防遺傳疾病患者的出生或預防患者的發病遂成了人口政策中重要的一環。預防的途徑包括遺傳諮詢，避免近親結婚，婚前檢查，產前診斷和新生兒篩檢。諮詢在爲患者及其家屬提供正確的知識，協助生育計畫的決定，舒解精神壓力。婚前檢查適用於健康但可能帶有隱性致病基因的人。如未婚男女同時帶有一個此種基因，後代中有 1/4 患病的機會，因此應作必要的考慮和準備，以避免殘障者的出生。產前診斷適用於染色體異常的胎兒或若干代謝性疾病，希望用流產的方式來中止患者的出生。新生兒篩檢爲本研究工作之主體，茲特於下節中詳述。

六、新生兒篩檢之意義

一般而言，新生兒篩檢具有預防與治療的雙重目的。對於某種遺傳疾病是否要作篩檢，其標準有三：(1)該疾病的發生率是否很高？從事全面篩檢在實用上是否有必要？(2)該病一旦查出，是否有治療的方法？(3)如不及時治療，是否會急速惡化而導致嚴重後果？遺傳疾病種類很多，但目前能治療的仍爲數甚少，新生兒篩檢主要係以先天性代謝異常疾病爲對象，然亦旁及其他，諸如先天性甲腺低能症(congenital hypothyroidism)，血紅素病症(hemoglobinopathy)，抗胰蛋白酵素缺乏症(α -antitrypsin deficiency)，纖維性囊腫和肌肉衰萎症(Duchenne

muscular dystrophy)。在目前從事新生兒篩檢的國家，其所篩檢的項目及所使用的方法每隨區域不同而可能有所差異。

大規模篩檢始於 1960 年代。Guthrie 氏於 1962 年發展出用細菌生長抑制法(bacterial inhibition assay)來測量血液中苯丙胺酸含量以偵測苯酮尿症(phenylketonuria)患者，為篩檢新生兒胺基酸代謝異常開啓了一個新紀元。目前此法已可以應用於苯酮尿症，楓漿尿症(maple syrup urine disease)，組胺酸血症(histidinemia)，半乳糖血症(galactosemia)，高胱胺酸尿症(homocystinuria)等。除胺基酸代謝異常疾病外，其他代謝性疾病的篩檢始於 1970 年代中期。

Dussault 氏於 1974 年發明放射免疫法(radioimmunoassay)來檢測先天性甲腺低能症。此症雖只有小部份係由遺傳因素所引起，但因為在人群中的發生率甚高，近年來已在世界各地從事新生兒篩檢的地區列為優先的篩檢項目。綜合歐美各國用血液篩檢所得各病之發生頻度如表二。

表二、幾種常列為新生兒篩檢對象的疾病
在新生兒中的發生頻度

病 名	發生頻率
先天性甲腺低能症	1:4,000-1:5,000
苯酮尿症	1:13,000
半乳糖血症	1:50,000
楓漿尿病	1:170,000
高胱胺酸尿症	1:200,000

表二之各病目前在世界各國多列為新生兒篩檢對象，在「中國人口遺傳疾病調查研究」計畫中亦然。本手冊對於各病之篩檢方法均將詳為介紹。

新生兒篩檢工作所涉甚廣，實驗室的初檢和複檢只是整個工作中的一小部份，不過也是最重要的一部份。此外尚涉及組織、教育、諮

詢、追蹤、治療、評估等事。必須政府與民間，醫務人員和研究工作者群策群力，共同合作，方克有濟。深望際此優保健工作發軔之始，吾人能積極參與，以期在數年之內，能將之導入正軌，造福社會。

貳、新生兒先天代謝異常篩檢之疾病簡介

一、先天性甲腺低能症

甲狀腺素(thyroxine；T₄)是促進腦部和身體生長發育與新陳代謝所不可或缺的一種荷爾蒙，發育中的嬰兒若缺少甲狀腺素，會產生嚴重的代謝緩慢與生長發育遲緩現象，尤其是腦部發育受損而產生嚴重的智障。

先天性甲腺低能症(congenital hypothyroidism)在國內是很常見的一種內分泌代謝異常疾病，發生率約為 1/3,000。典型的嬰兒患者臨床上有持續性黃疸、表情癡呆、哭聲沙啞、皮膚毛髮乾燥、臍疝氣、腹脹、便秘、呼吸及餵食困難、生長發育遲緩，若未能及時治療，日後將有身材矮小及智能殘障等症狀。造成先天性甲狀腺低功能症的原因可分為下列幾類：

(一)甲狀腺生長發育不良

- 1、無甲狀腺(athyreosis)
- 2、甲狀腺發育不良(thyroid hypoplasia)
- 3、異位性甲狀腺(ectopic thyroid)

(二)甲狀腺素合成異常

甲狀腺合成甲狀腺素的功能異常，這是一種體染色體隱性遺傳疾病。

(三)下視丘一腦下垂體甲腺低能症

先天下視丘或腦下垂體發生機能障礙，以致不能控制甲狀腺合成與分泌甲狀腺素，此型的甲腺低能症發生率較低，約為 1/50,000～1/150,000。

(四)暫時性甲腺低能症(transient congenital hypothyroidism)

- 1、母親懷孕時碘缺乏
- 2、母親服用抗甲狀腺藥物
- 3、母親有自體免疫性甲狀腺炎
- 4、不明原因

治療方式應儘快補充甲狀腺素(L-thyroxine)，使病患到達甲狀腺官能正常狀態。病患在一歲以內，應每三個月作一次臨床評估及血液甲狀腺素及甲狀腺促素的監偵，以調整藥量。一歲以後改爲每六個月作一次臨床評估及血液監偵。智力評估在三歲以內每半年一次，三歲以後一年一次。一般說來，早期發現早期治療，並定期長期追蹤，預後十分不錯。三歲腦部發育成熟時可以短暫停藥，偵測排除「暫時性甲腺低能症」的可能性。

由於原發性甲狀腺不能分泌甲狀腺素，或分泌不足時，其血中甲狀腺促素(thyroid stimulating hormone；TSH)濃度會升高，故新生兒篩檢以血中之甲狀腺促素作爲指標。正常新生兒應低於 10 mU/L blood，若高於 10 mU/L 時，則以其濃度高低來作進一步處置的判定標準。但是此篩檢方法對於下視丘一腦下垂體甲腺低能症及甲狀腺促素延遲上升的甲腺低能症無法篩檢出。篩檢陽性個案需要進一步的確認診斷，主要的診斷方法爲：

- (一)臨床評估和病理學檢查，了解是否有合併其他先天性的異常。
- (二)詳細的家族史和母親的懷孕史、疾病史。
- (三)測定血清中的甲狀腺素及甲狀腺促素濃度。
- (四)thyroid sonogram 或 ^{99m}Tc thyroid scan(後者視情況需要加做)。

二、苯酮尿症

1934 年挪威的 Dr. Folling 在家族性智障病患的尿液中發現有特殊陳腐味道，後來才知道該物質是苯丙酮酸(phenylpyruvic acid)，在 1937 年正式命名為苯酮尿症(phenylketonuria；PKU)。苯酮尿症是一種體染色體隱性遺傳疾病，主要是由於體內苯丙胺酸(phenylalanine；Phe)羥化(hydroxylation)成酪胺酸(tyrosine；Tyr)的代謝途徑機障所引起的先天代謝異常疾病。目前已知有五種不同酶的缺乏會造成此種代謝機障；這些包括有：苯丙胺酸羥化酶(phenylalanine hydroxylase；PAH)、鳥嘌呤核苷三磷酸環化水解酶(Gtp cyclohydrolase I；GTPCHI)、丙二酮四氫喋呤合成酶(6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase；PTPS)、雙氫喋啶還原酶(dihydropteridine reductase；DHPR)及喋呤甲醇胺脫水酶(pterin-4 α -carbinolamine dehydratase；PCD)。依其缺乏的不同，會有不同的臨床症狀及診斷方法，其治療方法也不相同。第一種苯丙胺酸羥化酶(PAH)缺乏會造成最常見的典型苯酮尿症。其臨床症狀為毛髮展現黃色、皮膚蒼白乾燥及智能殘障的後遺症。根據文獻的報告，歐美的 PKU 患者約 98~99% 為此型，其發生率約為一萬分之一，但是有很大的地區和種族上的差異。國內篩檢八十七萬新生兒的結果顯示，PKU 發生率約為三萬四千分之一，其中只有約 70~80% 的患者為典型苯酮尿症。第二至第四種缺乏會造成苯丙胺酸羥化成酪胺酸時必需的輔酶四氫生喋呤(tetrahydrobiopterin；BH₄)缺乏。其臨床症狀除了典型苯酮尿症有的症狀外，尚有嚴重的神經學症狀(如抽搐)、生長發育遲緩、易感染等。第五種缺乏雖也會造成輔酶四氫生喋呤的不足，但臨床症狀輕微，可能不需要治療。國內之 PKU 患者約有 20%~30% 為四氫生喋呤缺乏型，與西方國家的結果大不相同，特別需要鑑別診斷，以便採取正確的治療方法。

要預防 PKU 後遺症的發生，除了必須對症下藥，且愈早治療效果愈好。根據國外文獻報告，患者在一個月內治療，其平均智商為 95，一至兩個月大才治療之患者，平均智商為 85；而晚期接受治療或未治療者，其平均智商為 53-45。根據國內的經驗及國外之文獻，BH₄ 缺乏型的治療預後很好，尤其是神經症狀的控制及生長發育，若在新生兒期即接受治療，其智商更可達到正常人的標準。各類型 PKU 患者之治療方式如下：

- (一)典型 PKU：給予低苯丙胺酸的飲食控制，使血中苯丙胺酸之含量維持在 4-8 mg/dL，但亦須考慮蛋白質、熱量等營養的均衡，以維持患者的正常生長。飲食控制愈久愈好，至少要維持到六歲。女性個案更應持續至生育年齡過後，以避免以後發生母性苯酮尿症(maternal PKU)，造成下一代先天殘障兒之產生。
- (二)輔四氫生喋呤的合成缺乏型(鳥嘌呤核酶三磷酸環化水解酶、丙二酮四氫喋呤合成酶)：給予 BH₄(1-5 mg/kg/day)，使血中苯丙胺酸之含量至少維持在 4mg/dL 以下。由於患者會有神經學症狀，須補充中樞神經傳導先驅物質，L-dopa (5-15 mg/kg/day) 及 5-hydroxy tryptophan (4-10 mg/kg/day)、carbidopa(1-2 mg/kg/day)，神經傳導藥物宜以小劑量慢慢往上加，以達到病患之最大容忍量。
- (三)雙氫喋啶還原酶缺乏型：飲食控治如「典型苯酮尿症」，BH₄ 及中樞神經傳導先驅物質之補充如「輔四氫生喋呤合成缺乏型」，並補充 folinic acid。

新生兒篩檢是提供 PKU 早期診斷的最好方法。最有效的篩檢方法是測定濾紙血片檢體中苯丙胺酸的含量，當濃度高於 2 mg/dL blood 時應進一步複查。苯丙胺酸濃度若有持續上升之現象，即應進行確認及鑑別診斷。在新生兒期篩檢這類胺基酸代謝異常的疾病時，必須注意個案是否已攝取了足夠的蛋白質(餵奶 48 小時以上)，以避免偽陰性的產生。PKU 確認及鑑別診斷的項目應包括有：

- (一)接受經有專科訓練的小兒科醫師臨床評估。
- (二)血液胺基酸分析。
- (三)尿液有機酸氣相層析質譜分析(GC/Mass)
- (四)尿液高效液相層析(HPLC)定量新喋呤(neopterin；N)和生物喋呤酶(biopterin；B)之含量，並計算生喋呤所佔之比例
 $B\%=[B/(B+N)]\times 100\%$ 。
- (五)紅血球 DHPR 活性定量。
- (六)BH₄ 的口服負荷試驗(BH₄ loading test): 血液中苯丙胺酸的濃度在口服 BH₄ (7.5 mg/kg) 4-6 小時後，降至 2 mg/dl 以下，表示個案對 BH₄ 的服用有反應(responsive)；若苯丙胺酸完全無降低現象，即表示個案對 BH₄ 的服用無反應(nonresponsive)。

經由以上之評估及檢驗，若血中苯丙胺酸升高，但酪胺酸正常或偏低，且尿中有苯丙酮類異常代謝產物時，可以推斷為 PKU 的病患。並可進一步鑑別個案為何種型態的苯酮尿症。鑑別方法如下：

- (一)典型 PKU：B% 正常(或偏高)，BH₄ 的口服負荷試驗無反應，DHPR 活性正常。
- (二)GTPCHI 缺乏型 PKU：B% 正常，但是 N 及 B 之含量很低，BH₄ 的口服負荷試驗有反應，DHPR 活性正常。
- (三)PTPS 或 SR 缺乏型 PKU：B% < 5%，BH₄ 的口服負荷試驗有反應，DHPR 活性正常。
- (四)DHPR 缺乏型 PKU：B% > 80%，BH₄ 的口服負荷試驗部分反應，DHPR 活性很低。
- (五)PCD 缺乏型 PKU：在尿液高效液相層析圖譜中，出現有大量 7-生物喋呤(7-biopterin)物質。

三、高胱胺酸尿症

高胱胺酸尿症(homocystinuria)是另外一種體染色體隱性遺傳的胺基酸代謝異常疾病。主要是由於「胱硫醚合成酶」(cystathionine- β -synthase)的功能缺乏，造成高半胱胺酸(homocysteine)合成胱胺酸(cystine；Cys)的過程中發生機障，在體內堆積甲硫胺酸(methionine；Met)、高胱胺酸(homocystine；Hcy)、高半胱胺酸及複合雙硫化合物(Mix disulfide)等異常代謝產物。該病在歐美白人的發生率約為二十萬分之一，臺灣地區的發生率可能更低一些。患者會由尿液中排出大量的高胱胺酸，如未及早治療，會有智能不足、骨骼畸型、眼球水晶體脫位、心臟血管疾病及血栓等臨床症狀。

有部分的高胱胺酸的患者，在服用高劑量的維生素 B₆(VitB₆)之後，血中的甲硫胺酸及尿中高胱胺酸會降低。又有研究報告口服甜菜鹼(betain)可將高胱胺酸轉變成甲硫胺酸。如果患者對於維生素 B₆有反應，治療方式以口服維生素 B₆，並合併維生素 B₁₂、葉酸(folic acid)及甜菜鹼之補充。如果患者當維生素 B₆加到 1000 mg/day 時仍無反應時，應開始以低甲硫胺酸飲食進行飲食控制治療，並補充胱胺酸和服用甜菜鹼。應定期監偵血中甲硫胺酸及尿中高胱胺酸，並會診眼科和心臟血管科，以了解控制之療效。一般說來，若為飲食控制型的個案，預後不是很理想。若早期發現早期治療，智能方面尚佳，眼睛的病變則較難避免，控制的愈嚴謹，後遺症的程度也愈輕。

新生兒篩檢方法是測定濾紙血片檢體中甲硫胺酸的含量，當濃度高於 1 mg/dL blood 時應進一步複查，甲硫胺酸濃度若有持續上升之現象，即應進行確認診斷。確認診斷除了小兒專科醫師的臨床評估之外，實驗室の確認方法為分析血液及尿液中相關胺基酸的含量，或直接測定表皮細胞中「胱硫醚合成酶」的活性。

四、半乳糖血症

半乳糖血症(galactosemia) 是一種體染色體隱性遺傳的醣類代謝異常疾病。由於半乳糖(galactose)轉變成葡萄糖(glucose)的代謝途徑發生機障，導致體內半乳糖的堆積。目前已知有三種酶缺乏會造成此代謝機障：半乳糖激酶 (galactokinase)、半乳糖-1-磷酸尿苷醯轉移酶 (galactose-1-phosphate uridyltransferase)及尿苷二磷酸半乳糖-4-表異構酶 (UDP galactose-4-epimerase)。其中以半乳糖-1-磷酸尿苷醯轉移酶缺乏最為常見。此疾病歐美白人約為十萬分之一，國人的發生率可能更低。半乳糖-1-磷酸尿苷醯轉移酶缺乏的患者，於出生時無異狀，餵乳數天後發生嚴重吐奶、呈昏睡狀，之後會有肝脾腫大、黃疸，嚴重的病歷會因血液感染而死亡。症狀較輕而存活的個案，會有生長發育及智能的障礙、白內障及肝硬化等症狀。半乳糖激酶缺乏型患者大多屬於臨床症狀較輕的病例。尿苷二磷酸半乳糖-4-表異構酶缺乏的個案，一般說來不會出現臨床症狀。近年國外雖有少數患者出現智障後遺症的報告，乃建議該型可能仍應治療。

半乳糖血症的治療一般是以不含半乳糖食物進行飲食控制治療，如母乳、牛乳、乳製食品、動物內臟等均應禁食。嬰兒可用豆奶（例如新素美、愛心美、AL 110 等）替代牛、母乳餵食。應定期監偵血中半乳糖及半乳糖-1-磷酸鹽(galactose-1-phosphate)之含量，並會診眼科；國外有的單位監偵尿液中 galactitol 含量。近年來國外有文獻報告，單靠飲食限制半乳糖攝取的治療法，對於典型半乳糖血症 (galactose-1-phosphate uridyl- transferase 缺乏) 患者雖可預防新生兒期的急性症狀，但是在成長後約有一半的患者會有卵巢功能早期喪失(女性)、語言障礙、運動神經失調及學習方面的問題。因而推斷可能需要其他的療法補助(例如：補充 Uridine)，目前尚在研究中。

新生兒篩檢方法是測定濾紙血片檢體中半乳糖及半乳糖-1-磷酸鹽的總含量，當濃度高於 8 mg/dL blood 時，應分別定量篩檢檢體中半乳糖及半乳糖-1-磷酸鹽的濃度。半乳糖濃度若有明顯偏高之現象，應立即電話追蹤個案以確定個案是否已有臨床症狀，有症狀者應先採集複檢血片檢體後立刻治療，之後再進行確認診斷工作。實驗室之確認方法為分析血液中半乳糖及半乳糖-1-磷酸鹽的濃度及定量半乳糖激酶或半乳糖-1-磷酸尿苷醯轉移酶的活性。

五、葡萄糖-六-磷酸鹽去氫酶缺乏症

葡萄糖-六-磷酸鹽去氫酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase ; G6PD)缺乏症是一種很常見的性連(X-link)遺傳的先天代謝異常疾病。G6PD 是紅血球分解葡萄糖代謝過程中的一種重要的酶。當紅血球中麩胱苷肽(Glutathione, G-SH) 被外來氧化物氧化後，由於 G6PD 的缺乏而不能重新被還原成 G-SH 來保護血球細胞膜而產生溶血現象。世界各地都有 G6PD 缺乏症患者，尤其是地中海沿岸、非洲及東南亞地區，台灣的發生率約為 2%。有些患者吃蠶豆後會引起急性溶血現象，所以有人也稱之為「蠶豆症」。

G6PD 缺乏症為引起國人新生兒嚴重黃疸最重要原因之一。產生黃疸之新生兒可以照光或換血來治療。但如延遲治療時機，則有發生核黃疸之慮，更甚者死亡。核黃疸是一種相當嚴重的疾病，其後遺症有聽力障礙、手足徐動症及最嚴重之心智障礙等。

G6PD 缺乏症患者應避免那些有可能引起溶血的藥物(如：抗瘧疾藥、磺胺劑類等)或食物(如：蠶豆)。新生兒篩檢發現之 G6PD 缺乏的嬰兒患者，特別應避免接觸萘丸(臭丸)，並詳細觀察其黃疸之發生，即時予以治療，以防止核黃疸之產生。對於病患家屬，應提供遺傳諮詢之服務。若有細菌、病毒感染、糖尿酮體酸中毒和肝炎時，應該注意治療。若引起溶血，其處理的原則和一般溶血性貧血一樣。

新生兒篩檢以 反應螢光分析法來判斷血中 G6PD 之活性，若呈微弱螢光或無螢光即為陽性個案，應進一步定量其紅血球中 G6PD 的活性。不過，大約只有 20%左右的女性雜合子(Heterozygote)可被篩檢出，而且在確認診斷時，常需以雙親的紅血球 G6PD 活性來協助判讀。目前確認診斷的方法已研發至分子生物(基因突變型)的層面，其中有七種中國南方人常見的基因突變型約可涵蓋 80%臺灣地區的 G6PD 基因突變型，此方法將來可能可以應用在臨床的常規檢驗上。

參、遺傳諮詢的理論和實際運用

王作仁教授

歷史背景

家譜，或謂家牒、家乘，在我國淵源已久，但多為記載一家世系及事實，極少涉及遺傳資料。在國外，古時候已有人使用簡單的符號來登記動物繁殖的情況。古猶太法典即有條款規定凡產婦之兄弟中有出血性疾患者，則產婦之新生嬰兒不施行割禮的儀式。

近代"遺傳諮詢"(genetic counseling)一詞則係公元 1947 年由李德(Reed)氏所提出，主要目的即為說明某些特質傳遞的情形，並提供遺傳學上的意見。

當初的遺傳諮詢顯然是以家族史及家譜分析為根據，以估計某一特質或疾病再發的危險度。如今由於科技的高度發展，遺傳諮詢的內容及領域大為擴展，不只能提供豐富的資訊及更精確的預估，而且能提供治療甚至其他補救的辦法。但是不論時代怎麼進步，基本上仍脫不了人與人之間的溝通、協談與扶助等基本要件。

釋義

世界很多先進國家都早已正式進行遺傳諮詢的工作，但對於"遺傳諮詢"的解釋仍以美國人類遺傳學會的定義較為完整，茲摘錄如下：

"遺傳諮詢"是一種有關處理人類諸遺傳疾患之發生或可能發生之溝通過程。此一過程則由專家對個人或家族提供以下之協助：

- 一、診斷、可能的病程以及可能的治療等有關醫學事實之認知。
- 二、疾病的遺傳方式，在特定親屬之再發之危險度之認知。
- 三、面對上述危險時之取捨之認知。
- 四、衡諸危險度及家庭目標時所宜採取之決心及行動。

五、對家中罹病成員之病況及可能的再發性所宜採取之最佳調適。

提供遺傳諮詢服務之專家群及其組合

在一個完整的遺傳諮詢中心裡，遺傳服務有關的專家實宜包括：醫師、遺傳學家、遺傳諮詢員、遺傳助理、護理人員、社會工作人員、心理學家等。

根據美國醫學遺傳學專家委員會所頒給的證書的種類而言，這些"醫學遺傳學專家"包括：臨床遺傳醫師(clinical geneticist)，醫學遺傳學家(PhD medical geneticist)，臨床細胞遺傳學家(clinical cytogeneticist)臨床生化遺傳學家(clinical biochemical geneticist)，遺傳諮詢員(genetic counselor)等。

在其他的場合裡，遺傳諮詢員的角色則由醫師、遺傳學家或曾受過臨床遺傳學訓練的護理人員擔任。在大城市之外或鄉村地區則常由護理人員或其他的受過合宜訓練的專業人員擔任。如此，由各個不同的方式縱向組合形成全國性的遺傳諮詢網。

遺傳諮詢的主要內容

尋求遺傳諮詢協助的原因可有千百種，諮詢的方式過程也要因人、因事，甚至因時、因地而制宜，但卻有共同的主要內容，其詳情見下面的敘述以及附表。

在詳細的解說之前，容我們先有基本的體認，那就是所有的遺傳諮詢一定要先經由諮詢員與尋求諮詢的人(謂之"先證者")之間先建立互信的關係，再決定下一步要做什麼(比如染色體的檢查，家族中病人之醫療資料之收集等)。因此雖然原則是一樣，但是其方法及程序卻要靈活運用，切莫一成不變。

一、初步協談

初步協談可自第一次來訪開始收集資料，亦可事先預約並先郵寄家族史問卷表使其先在家填妥屆時帶來。惟不論由何人主持初步協談，都宜：(一)獲取家族成員間互動關係的初步印象；(二)找出他們尋求諮詢的主要原因；(三)卻除彼此間不必要的隔閡及猜疑；(四)了解對方對遺傳諮詢的期待；(五)討論整個諮詢的要件及過程；(六)確認被諮詢者之教育背景；(七)讓對方熟悉遺傳諮詢中心的環境及作業過程。

遺傳諮詢之主要內容及程序

初步協談

家族史、家譜構成及分析，其他有關之病史

被諮詢者進一步檢查--比如身體理學檢查等正確的診斷

確認檢查及其他有關作業

染色體分析

成長及發育評估

生化／分子生物學分析

掌紋分析

放射線檢查

肌電圖檢查

生體檢驗

產前診斷

連鎖關係分析

免疫學檢查

文獻檢索

與其他專家之討論

資料之綜合研判及再發率之分析

將研判及再發率分析之結果與被諮詢者及家屬溝通

採取其他可能方法之討論

疑難之解答

轉介—其他有關之專家

追蹤

評估

二、病史的獲得及家譜之構成

病史的獲得最好是當事夫妻兩人均在場，如此獲得的資料才能精確而詳盡，同時可觀察家族成員間彼此互動的關係的真象，這樣對俟後的諮詢工作的進行裨益將甚大。病史的問詢是一件十分花時間而吃力的工作，而且因人而異。病史問詢的成功與否直接關係到家譜的構成、遺傳方式的確認、遺傳疾病的診斷，甚至諮詢的基礎。

有時發現家庭病史中乏善可陳時，此時常需夫妻兩人分開協談，特別需要與做母親的作深談，尤其是涉及性連鎖隱性遺傳時，可能出現在其娘家兄弟中的病例，或其他涉及隱私的問題。

有關血親通婚的問題，通常當事人雙方是很清楚的，但有時因為遷移、戰亂或是其他的因素可能令當事人不自覺，因此上溯上代的祖先至少三代或更久遠之前有時可以找出端倪。

兄弟姐妹中死亡的病例及其死因，以及死產、流產的病例數也不可忽略，不論是死胎或病死，如果有剖檢甚至病體組織培養染色體、生化或其他檢查的資料都是彌足珍貴的。

當然，家中成員如有明顯的外表畸形，則其詳細的資料甚至照片常可給我們很寶貴的參考。

每次病史問詢之後，最好再加一句：對不起，您是否認為還其他有關家族病歷、病例需要讓我知道的沒有？如此常可讓對方在離去之前，甚至回家後再來個補充說明。常可使家譜的內容更充實。

三、正確的診斷

正確診斷的第一步便是完整的家族史。如果不能由之得到診斷，則要找出合適的檢查方法，比如染色體組型分析，生化檢查，放射線診斷，皮膚或肌肉切片檢查，肌電圖檢查或其他的方法。有時由文獻或其他參考資料怎麼也查不出正確的診斷時，則一定要拍攝身體關鍵

部分(經常是全身，但各部份分開拍攝)，完整的實驗室檢查資料。病史，身體理學檢查·檢體(血液，尿液或其他體液，纖維芽細胞或身體其他細胞之培養及存儲)的保存，以便送往特殊罕見疾患學家請求協助，亦可能經由電腦查尋系統獲得協助。這種觀念宜擴展到流產及死產的病例，經由死胎的檢查、組織細胞的檢查及培養，常可獲得寶貴的資料，對於遺傳疾患的診斷及遺傳諮詢助益甚大。有些病例生前的診斷十分困難，則死後剖檢或組織鏡檢或其標本本身或其照片可能給診斷提供寶貴的線索。

在診斷上其他要經常提高警覺的便是"不全型"(forme fruste)以及"遲發型"(forme tardive)的存在，因此，所有可疑的病例都要仔細檢查，這包括家族中可疑的病例一時查不出病象的可疑病例都宜作長期的追蹤，以避免過早作出不正確的診斷及預估。

四、再發率之預估及病情的討論

再發率之預估是遺傳諮詢中極重要的部分。遺傳諮詢員以及臨床遺傳諮詢醫師當與病人及家屬分擔心理的感受，但在進行病情的討論及再發率的預估的時候，還是要儘量抱持冷靜與客觀的思維，更要考慮對方的教育等背景，使用讓人容易了解而不易引起誤解的說明方法。比如，要說明一種常染色體隱性疾患的再發率時，可以說"每次懷孕，不論是兒子或女兒均有四分之一的機會可罹病"也可以說"每次懷孕，不論是男孩或女孩都有四分之一的機會可不罹病"。但不論怎麼表示，都要表明，這樣罹病或不罹病的機會在每次懷孕都是各不相干各自獨立的，也就是說，即使已有一小孩罹病，俟後的懷孕同樣依循上述的罹病或不罹病的機會。不論用其他任何的表現法，總要清楚表明這層意義。

最近有些遺傳諮詢中心使用"團體遺傳諮詢法"做為新的嘗試，這種方法適用於產前遺傳診斷以及載體(隱性遺傳疾患帶病者)篩檢。其好處為有些羞於啓齒的人可以經由他人的口中提出原本自己想問的

問題而得到想知道的的答案，可有多人共同分擔心理感受，可能舒解個人或家族的心理壓力，同時對於一個十分忙碌的遺傳諮詢中心而言可擴大彼此的參與面，對於所謂"成本會計"而言亦有較大的效益。但是這種團體諮詢法也有其缺點，比如較不能兼顧個人的隱私，有些人不願與多數人的價值觀念及決定，有些個人也會反而受到較大的壓力。因此，嘗試進行團體遺傳諮詢法時宜先對其正負兩面有所考慮，以決定行止。

國內現階段的優生保健工作重點之一便是婚前及孕前遺傳諮詢，其目標簡而言之便是及早發現高危險群的配偶而減少不合理想的懷孕。整個的諮詢過程需要完整的規劃，對於家族史、健康史、社交活動的一般狀況、職業史、環境史都應有完善的記錄，進一步的身體理學檢查、實驗診斷，以及諮詢者本人對於當地及國人遺傳疾患的認識些，遺傳病再發危險率的了解等，都將有助於找出這高危險群的配偶。有些個案警覺性較高，會自動前來要求協助，對於這些人則更容易發現問題是否存在，而及時給予必要的協助。但在大多數的情況下，一般民眾對於自己的情況不易有正確的了解及判斷，此時專業人員的協助常可提供最有用可靠的諮詢。"高危險群的配偶要求協助的層面通常很寬，比如懷孕的選擇，治療的選擇，產前診斷的現況及可能提供的協助等，因此，一個現代化的遺傳諮詢中心理當都有這些搭配。

有些先天性殘障的原因迄今不明，有些很可能是非遺傳性的，碰到這類情況時，我們仍應儘量提供協助，以期孕前孕中都有一個最佳的懷孕環境，避免一些理應可以避免的情況，比如環境的污染，食物的污染，不必要的藥物使用等；這種預防勝於治療的預防醫學的觀念就是遺傳諮詢的基礎。

五、追蹤

基層醫療單位或開業診所與遺傳諮詢中心之間有雙向的關係，前者向後者的做法是轉診或後送，後者完成任務後視病例的性質有些宜推薦前者追蹤，亦可推薦地區公共衛生護士或遺傳諮詢護士或社會工作人員進行追蹤的工作。這樣，兩者均可由之獲益，當然對病人或家屬而言。可繼續提供醫療服務及諮詢的工作。

六、評估

評估的工作一方面要了解接受諮詢者獲益多少，另一方面也是諮詢員或諮詢中心的自我評估。我們要了解接受諮詢的對象的遺傳學知識增加了多少，心理上的壓力及負擔是否獲得舒解，他們接著所有的決定及做法是否合適。惟有不斷在評估中求進步，遺傳諮詢的工作才能真正落實於一般民眾。

七、遺傳諮詢的社會及倫理使命感

遺傳諮詢時雖然經常面對的只是一個個人，但請勿忘卻在他後面的一群家族。我們的工作項目的常規是提供對方某種遺傳疾病的知識，解釋其遺傳方式，正確而充分地畫好家譜系圖，並告以在家族中重現的危險度等。但是切勿忽略個人及家族的隱私權，而對於高危險群的人要提供正確的資訊使其有所抉擇並尋求協助，對於現有的醫療設施能提供的協助要盡其所能，但也要深知自己的能力極限，超過自己能力的作業一定要轉介，要深切體認倫理道德是人類之所以異於其他動物者，亦要體認一己做為國家社會的一份子所應有的使命感。

總之，遺傳諮詢工作是多面而多方向的，一個遺傳諮詢員或臨床遺傳諮詢醫師的工作表現有賴於本身訓練的背景、學識，自行用功的程度，各項準備工作，工作的地點，遺傳諮詢中心的功能以及各項配合的設施。

基本上，一個成功的遺傳諮詢員或臨床遺傳諮詢醫師(事實上，一個現代化的臨床醫師都應是一個能勝任的臨床遺傳諮詢醫師)都應該具備的基本學識及體認是：

- 充分熟悉遺傳學及醫學遺傳學的辭彙及基本觀念。
- 有能力也願意對民眾給予遺傳學的宣導，使民眾了解常見的遺傳疾患及其預防的方法。
- 讓民眾了解國內外各種優生保健的服務及措施。
- 提供遺傳諮詢服務或轉診後繼續加以追蹤。
- 有能力讓個案或家屬充分了解我們能夠提供什麼程度的遺傳諮詢(優生保健)服務。
- 有能力能判別並轉介到必要的其他單位去接受診治並加以追蹤。
- 有能力能快速判定個案或家族的遺傳問題癥結所在。
- 能快速發現已發生的不正確的遺傳傳說或資訊以及各種誤解，以合宜的方法加以澄清，並能即時為對方所了解及接受。
- 能不斷地進修，繼續吸收最新的遺傳資訊。
- 能多方舒解有關家屬的心理壓力及可能的自責。
- 具有寬容力，能讓家屬發洩心中的怨結。能疏解個案或家屬的消極性的怨結，導向積極性的面對現實，化悲怨為力量。
- 對於潛在性的問題有足夠的敏感度足以立即發覺並設法解決。
- 有充分的資訊及能力能推介外來的介助力，比如當事人的親友，慈善機構、教養院所等。
- 願意協助個案的家屬去面對其親友。
- 推介個案或家屬進入合適的學校、教務院所，或當地的社會工作、救濟單位。
- 必要做為個案或家屬與上述機構之仲介或聯絡站。
- 有能力評估個案或家屬接受治療或其他長期目標的能力。
- 有能力及早發掘婚姻危機或同胞讒鬪的潛在可能，並想辦法化干戈為玉帛。

- 協助個案或家屬重新自我肯定。
- 必要時協助個案或家屬尋求心理治療之協助。
- 提供各種不同的選擇，充分加以解說以協助有關家屬做出最佳決定。
- 有關家庭計劃及生育計劃宜提供不同的方法並充分加以解說使其了解，必要時得推介家庭計劃有關機構尋求協助。
- 有能力及早發覺罹病兒童親子關係的可能危機，並加以防範或採取必要的協助步驟。
- 個案或家屬一經做成合宜的決定即應給予充分的支持。
- 有充分的能力及意願對病案及其家屬保持聯繫、溝通及追蹤。
- 協助解決個案或家屬的難題或做出決定時，宜充分考慮其特有的背景，如地區特性、風俗習慣、家系背景、宗教信仰、傳統、教育程度、職業、生活環境等，務使結果趨於盡善盡美。

誌謝 本文承台灣醫學會同意，轉載自臺灣醫誌 1992;91(3):S183-6

參考文獻

- 一、王作仁:遺傳諮詢與家譜構成。台北聯經出版事業公司 1987。
- 二、王作仁:醫學遺傳學。台北聯經出版事業公司 1991。
- 三、王作仁、陳森輝、林國信等：「國立臺灣大學附設醫院小兒科住院病人遺傳病之概頻度及遺傳病病人處置之評價」。中華民國小兒科醫學會雜誌 1982;23:31-5。
- 四、王作仁、李廷堅:「臺灣地區的醫學遺傳學」中華民國小兒科醫學雜誌誌 1985;26:542-7。
- 五、李廷堅:「遺傳諮詢」。中華民國小兒科醫學會雜誌 1970;11:163-5。
- 六、Bergsma D:Birth Defects and Compendium, 2nd ed. New York:Alan R Liss, 1979:1-1122。
- 七、Emery AEH, Rimoin DL:Principles and Practice of Medical Genetics, 2nd ed.Edinburgh:Churchill Livingstone,1990:1-2035.

- 八、Fuhrmann W, Vogel F: Genetic Counseling, 3rd ed New York: Springer-Verlag, 1983: 1-374.
- 九、HarPer PS: Practical Genetic Counselling, 3rd ed. London: Wright, 1988: 1-489.
- 十、Murphy EA, Chase GA: Principles of Genetic Counseling. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1975: 1-476.