

台灣基因醫學的現況及發展

蘇怡寧（台大醫院基因醫學部主治醫師；台大醫學院副教授）

本文部份內容已於 News98電台7月14日晚上播出

曾欽元：今天會討論很有趣的題目「台灣基因醫學的現況及發展」。一直到目前為止，全世界基因檢測總共有兩千三百多項，雖然進步這麼快，但是民眾卻還是不了解基因診斷，可不可以請蘇醫師幫我們解釋一下什麼叫基因診斷？

蘇怡寧：簡單來說，基因是構成我們身體操控生命的主要密碼，但是直到五十年前我們才搞清楚DNA序列是什麼東西，隨著時代的進步，這二十年來的發展愈來愈快，讓我們有技術去解構這個基因的密碼。公元兩千年人類的基因圖譜建構完成，在當時引起很多討論，才了解到基因負責了我們生命延續與身體運作的所有工作，而且和我們的疾病息息相關。相對的，在過去我們的診斷概念，是針對得什麼病就看病患表現出來的症狀去做治療，現在我們知道很多疾病是跟基因有關係，所以基因醫學的概念就是加上基因的元素。假設這個疾病是什麼樣基因出狀況而導致，就可藉由這個基因的診斷而可以對這個疾病有更多的瞭解；尤其知道基因的突變在哪裡，就可以研發治療方式去改善或進步。總而言之，上述為基因醫學所呈現的一個面貌。

曾：我們診斷病症不是以「望、聞、問、切」及仔細聆聽等，為什麼現在診斷疾病還要靠分析基因呢？光是只有「望、聞、問、切」還不夠嗎？

蘇：疾病，它通俗來講就好像一個箱子，我們只看到外表的樣子，而「望、聞、問、切」為疾病症狀的表現型，醫生會看患者符合過去那種判斷。舉個例子，譬如病患肚子痛，又加上是在飯前飯後痛，可能就會診斷是胃潰瘍。醫生這樣的判斷是以臨床症狀去做分類。事實上，當我們發現疾病為同一個表現型，也就是表現出來為同一種症狀，但疾病背後的基因突變可能會不同，因此不同的基因突變可能造成同一種症狀，造成我們臨床以為是同樣的病，但其實是不同的致病因！因此推論，假設我們了解疾病背後所帶來的意涵及基因的突變，就可以讓我們的診斷更確實。

曾：所以「望、聞、問、切、把脈」指的是外表型，為觀察我們表象的意思，而現在基因診斷則是要看疾病的基因型，這樣子蠻好的，那請問「基因診斷」一定要出生以後才能做嗎？

蘇：不見得，當我們知道一個人出生前變成受精卵的那刻開始，你的基因就已經決定了，同樣的邏輯，只要你成為受精卵、胚胎之後開始分裂變成胚胎，你就有DNA，所以就不是指出生之後，而是當你是一個

通訊作者：蘇怡寧 醫師

電話：886-2-2312-3456 ext 71910

傳真：886-2-2381-6229

地址：100 台北市中山南路八號 台大醫院基因醫學部

電子郵件：ynsu@ntu.edu.tw

受精卵或胎兒在媽媽肚子裡時，你的DNA和基因就已經決定了。

曾：那這是不是我們常說的「產前基因診斷」？

蘇：是的！沒有錯。基因診斷有一塊非常重要及發展很快的部份，也是與大家最息息相關且最有興趣的就是「產前診斷」。

曾：既然產前、產後都是同樣的基因，那為什麼不要產後再慢慢來診斷就好，為什麼一定要產前診斷呢？

蘇：有些疾病不是非常嚴重或者很晚才會發病，我們會出生之後再來診斷，甚至有些無預期的疾病也是之後才跑出來，在這之前根本不曉得。比如像體細胞、癌症就是因為有很多基因突變造成，因此稱它為體細胞突變，當然出生後才能診斷。然而有些與生俱來就有的重大疾病，出生之後也不能補救，患者本人及父母親都抱著很大痛苦之情況下，大家就會想要提前知道來預防疾病，我們希望能更早找到這些重大的問題，這就是產前診斷的由來。

曾：所以我們需要產前診斷是因此才有足夠的時間處理作補救動作，如果產後再醫治的話就來不及了。是不是請蘇醫師告訴我們產前診斷的重要性！

蘇：剛才我們提到，既然身體有很多事情是由基因做決定，所以就衍生出很多遺傳的概念。有些疾病是基因構成的，如果是基因造成的疾病，由於基因會遺傳至下一代，常常父母親會傳至子代，如果家裡有某種特殊遺傳疾病，我們就可以透過產前的基因診斷的模式，去避免這些問題。

曾：這聽起來相當重要，蘇醫師可以舉個例子為我們說明？

蘇：我們舉一個台灣最常見的例子為「海洋性貧血（thalassemia）」，過去稱地中海貧血，這個疾病為台灣最常見的一種隱性遺傳疾病，帶因者皆無症狀，但是當父母皆為帶因者時，卻只要每生一胎，寶寶就會有四分之一的機率患重症，那麼重症會如何呢？這小朋友可能會胎死腹中或者出生之後都要終生輸血，在這種情形之下，出生後再治療會很痛苦很花時間，並且常常是治不好的且有很多併發症。根據統計，我們台灣平均每二十個人就有一位是海洋性貧血的帶因，也就是帶有這個缺陷的基因，但你不會有症狀，可是如果夫妻兩個都是，就是二十分之一乘二十分之一，為四百對夫妻就有一對為兩個都帶因，每生一胎就有四分之一的機率會生出重症的小孩。我們明明知道海洋性貧血是台灣一種隱性遺傳疾病，基於這樣的情況，假設我們可以事先去找到是誰有這些風險的話，我們就可以事先作預防。

曾：除了目前的海洋性貧血外，還有什麼疾病是我們可以產前檢查預防的？

蘇：目前所知的基因疾病超過六千種，但是每個國家常見與好發的也都不太一樣。舉一個例子，我們大家都知道的白化症（albinism〔白子〕），即便父母親都是黑頭髮黃皮膚，但為什麼小朋友會沒有色素呢？事實上我們知道他是色素沉積出了問題的疾病，是一種隱性遺傳，所以當父母親有這種色素酵素出了問題又是帶因的時候，每生一胎就有四分之一會產生這種白化症的情況，這也是一種。

曾：有沒有會遺傳的癌症？

蘇：有的，絕大部分的乳癌不會遺傳，但大概會有百分之十左右的患者會有家族史，在患者的家族裡面，會看到有一半的人在三、四十歲就發生乳癌，研究發現兩個很重要的基因稱作BRCA1和BRCA2基因和

乳癌發生有關。當這兩個基因發生突變時，就會讓這個家族的人很容易一而再，再而三的產生乳癌跟卵巢癌的情況。

曾：但是我們的「產前診斷」應該是不能用來做這個「癌症篩檢」的？

蘇：這點我們確實比較保留，目前幾乎不建議作產前癌症篩檢，因為另外有倫理的考量。

曾：基因檢測的檢查項目有很多種，請問每種做法都一樣嗎？

蘇：都不一樣，這其實是基因醫學、基因診斷複雜的地方，因為同樣稱為基因突變，但基因突變的模式，也就是造成其缺陷損害的方法不同、機轉不同，所造成的結果也可能不同，所以根據機轉不一樣，我們就要必須用不一樣的方法做偵測，所以到目前很遺憾的，我們目前不能用一種辦法去解決所有的問題。

曾：既然提到「產前基因診斷」，但是胎兒還在媽媽肚子裡，我們要如何取得胎兒的組織呢？

蘇：簡單以一個人來舉例，要拿到他的DNA可以抽血，也可以用髮根、唾液，因為唾液有一些脫落的細胞，甚至現在刑事警察局使用的微證物如皮屑、精液，只要有細胞核的細胞，就可以採到DNA。所以只要能拿到胎兒的DNA，理論上就可行，所以當我們把這個理論延伸到胎兒在媽媽的肚子裡時，我們就會透過侵入性的方法，最常見為大家耳熟能詳的羊膜穿刺術（amniocentesis）、絨毛膜取樣（chorionic villus sampling; CVS）以及臍帶血穿刺術（cordocentesis），我們會用一根細針穿過孕婦的肚皮，經過子宮去採集胎兒的DNA，之後就可以去進行基因檢測。

曾：用針戳進肚子的時候，會戳到肚子裡的胎兒嗎？

蘇：不會碰到胎兒，如羊膜穿刺術就是在胎兒的羊膜腔取樣，而羊水其實是嬰兒的尿液，嬰兒在媽媽肚子裡尿尿然後再自己嘴巴吞進去，形成內循環，俗話說人從小都是喝尿長大，就由此而來。羊膜穿刺術則是在超音波的引導下用一根細針，經過媽媽的肚皮達到羊膜腔去採取羊水，也就是胎兒的尿液，為什麼用尿液呢？因為泡在胎兒的旁邊的液體會有嬰兒身上脫落下來的細胞，那我們就可以利用這些細胞進而拿到胎兒的DNA以進行診斷。

曾：這會有風險嗎？

蘇：有，這個風險是存在的，畢竟這是侵入性的檢查，我們不能說它絕對沒有風險。但是隨著技術的進步，根據統計，羊膜穿刺造成流產的風險是千分之一，換句話說，一千名做羊膜穿刺的孕婦，會有一名因此破水或感染導致流產。

曾：怎麼會呢？

蘇：這像是一個刺激，比如有人對抽血的反應會很大，有人則沒反應；所以子宮也同樣，反應大的就會劇烈收縮導致破水，但是我們必須強調這機率只有千分之一，風險相當低，但不是絕對沒有風險。

曾：針會不會扎到胎兒呢？

蘇：這個倒不會，但是即使扎到了也很安全，甚至我們有時會為了作一些治療去故意扎到胎兒，譬如做腎臟導管的動作，會插管、會打針，事實上我們發現這對寶寶是安全的，因為我們的針非常細，有人認為用針插下去會造成小朋友肢體缺損，這觀念是錯的。在過去文獻上「羊膜穿刺術」是幾乎沒有報導會傷害胎兒的。但是二、三十年前的絨毛膜取樣則曾經有這樣的報告，因為台灣過去重男輕女很嚴重，絨毛膜取

樣在那時候技術還未成熟，為了要知道胎兒性別，孕婦在懷孕僅五到六週情況下做絨毛膜取樣，過於早做這個動作引起血栓而造成胎兒肢體缺損。所以現在我們嚴格規定須在十週以後才可以作絨毛膜取樣，但是過去誤用的結果使大家以為這技術很危險。

曾： 如果不小心扎到胎兒會不會怎麼樣，會不會流血呢？

蘇： 不會，針很細，針孔很小，而且胎兒的修復能力很強。

曾： 那就像針灸一樣

蘇： 對。

曾： 那很好！既然胎兒的DNA會隨著媽媽血液到處跑，那抽媽媽的血液就好了？

蘇： 這是一個好問題！大概二十年前很早就有這個疑問，但是過去這些技術無法診斷，因為媽媽血液裡面胎兒的細胞數目很微量。現在證明確實胎兒的細胞及DNA都會跑到媽媽的血液裡面，由於這幾年來隨著我們分析微量的技術愈來愈成熟，武器愈來愈強大，確實曾主任問的這件事情幾乎已經快成真了！

曾： 快成真了！那這樣胎兒也不會被冒險扎一針，雖然剛剛說的全無風險，但還是抽媽媽的血比較容易安全。

蘇： 當然。台大正在發展這部份的技術，而我還是必須強調，即便看著未來的技術愈來愈成熟，可以想像我們在一、兩年內發展一些非侵入性檢查的診斷技術，但是還是有很大的限制，我們把它定位在預測性，即便我們可以從媽媽的血液知道胎兒的訊息，可是裡面還交雜了媽媽的訊息，所以若想把這些訊息分開，到目前為止還是有一定的難度和限制在。

曾： 這技術代表我們對於明日的希望。是什麼樣的孕婦才須要做產前檢查？每個孕婦都要做嗎？

蘇： 這個問題更複雜。其實我們要看項目，有些項目我們會建議每個人都要做，因為每個人都有風險；有些項目卻不是，而是有需要的人才需要做。

曾： 產前檢查需要檢測爸爸還是媽媽呢？

蘇： 那要看疾病的特性與基因突變的來源。我們實驗室幾年前開發出全世界第一個叫「脊髓性肌肉萎縮症 (spinal muscular atrophy; SMA)」的基因檢測，這是隱性遺傳疾病，父母親若為帶因者則不會有症狀，若是每生一胎胎兒就會有四分之一的風險會重症，因為不知道誰是帶因或誰不是，而且帶因者很多，所以我們建議每個人做篩檢。但若是裘馨氏肌肉萎縮症 (duchenne muscular dystrophy; DMD) 或我們大家知道血友病 (Hemophilia)，這種性聯遺傳的疾病，則只要檢測媽媽是否為帶因者即可，此外，若像是玻璃娃娃 (成骨不全症 [osteogenesis imperfecta; OI]) 這一類顯性遺傳疾病，除非你有家族史，不然，基本上一般人得到的機會非常低，所以不管就檢測的效益或得到的風險來講，我們會認為你不需要做此檢測。所以我們的基因檢測就會分為很多不同的項目和做的要件，基因診斷就是量身訂作，是根據每個人的需要來制定你需要做的要件和不需做的。

曾： 如果孕婦很高興自己懷了寶寶，但還是需要看看自己與先生的家族病史，來判斷需不需要做產前檢查，然而在懷胎十月，在哪個時候檢測較適當？

蘇： 現在產檢比較複雜，常常婆婆媽媽嘲笑說，以前哪有這麼複雜，都沒有做產檢，還不是都好好的。不過，當然也是檢測愈多把關也就愈好，在我們懷孕過程中，為什麼要規則去做產檢？是因為產檢不同週數會安排適合做的檢測項目，其中包括基因檢測，如

前述之海洋性貧血篩檢，應在十二週前完成。如果是高齡產婦需要抽羊水來做染色體檢查，則會建議十六週至二十週間完成。

聽眾：母親有性染色體問題，懷了第二個小孩再去作絨毛膜取樣時，發現每一次都失敗，請問有方法可以直接做基因篩選預防，而不用每次很痛苦地拿掉小孩。

蘇：傳統的基因診斷去檢測預防，都是在產前做絨毛膜取樣或做羊膜穿刺術，但是很可惜的是家裡如有遺傳性問題，造成每次懷胎就會像每次抽籤一樣，都有機會抽到天下籤，在這種情況下很多父母親就會很灰心。因此，我們現在可以先篩選胚胎，確定胚胎沒有帶有突變的基因以後再植回母親的子宮內，這已經是非常成熟的人工生殖技術。

曾：剛剛我們提到的產前檢查，到底什麼時候才開始做？

蘇：產前檢測我們可以十週做絨毛膜取樣，絨毛可以早做但是風險高一些。所以沒有特別遺傳性疾病時我們建議等懷孕十六週抽羊水，一旦發現小朋友有問題時，父母親就可能要去面對終止妊娠的抉擇，不管如何這都是對父母親很大的一個挫折和傷害，尤其當家族有這種遺傳性的問題，它一而再，再而三的發生，而每次不幸都是這種情況之下，父母親要反覆接受這個診斷、引產，又診斷、又失望的這個過程，事實上是很難受的，雖然我們會鼓勵他再來一定會有機會，這都是很傷害的事情。因此將心比心，我們會把診斷的流程提到更早，在當你有這些問題，我們會用胚胎著床前的基因診斷來幫忙，隨著這些技術的進步，我們現在就可以用胚胎的一顆細胞來做診斷。

曾：請問蘇醫師您在台灣做產前基因診斷幾年了，

這其中有碰到什麼心酸事？

蘇：大概做了十二年了，有很多故事。作為一個醫師當然都希望見到所有事情是HAPPY ENDING，尤其我是產科醫師出身。大家都認為產科是很快樂的，因為看到新生命是一件很幸福的事，如果很高興的宣佈恭喜您「寶寶是健康的！」就會很快樂。但是我們也會有固定的機會去宣佈不好的消息，這是一個很挫折，也是很沉重的事實。常常我們要陪著這些病人去接受一些審判，就像一對父母親他們好不容易懷孕了，又因家族的某些疾病，而得告訴這些父母，對不起！寶寶帶有某種家族遺傳性的問題或他有一個重大的缺失。這其實對我們是最大的一個痛苦。

曾：沒錯！我以前當實習醫師的時候，也會遇到這種狀況。可以跟聽眾講一些不會遺傳的先天性畸形，比如兔唇嗎？

蘇：絕大部分沒有，少部分有，大家最喜歡問什麼症狀跟什麼東西有沒有關係，兔唇其實有5%跟遺傳有關；絕大部分95%沒有。意思是指這些症狀有自己造成的跟遺傳沒關係；但是有時候卻是某種症狀的一部份，如果他是某一個基因疾病症狀的一個表現，那它就可能是冰山的一角，就跟遺傳有關係。所以在解構這些事情時，很難決定這是遺傳或不是？因為每種疾病都有遺傳部份和非遺傳部份。

曾：產前診斷的技術會不會可能愈變愈好？

蘇：這是一定的！這十年的變化愈來愈快，尤其這五年來進步的速度幾乎是跟過去不能相提並論，每年幾乎有新技術，我們過去會跟病人說，這不能診斷，很抱歉。但是常常發現過兩年我們又進步可以做了，所以是非常快速的。

曾：這對婦女而言真是一個好消息，過去醫師會給

的答案為無解，然而現在問題卻不見得是無法解決。

請問蘇醫師我們可不可透過篩選來挑男孩女孩？

蘇：這一個相當敏感問題，很早就有技術可以去，挑選男女對我們現代分子醫學技術來講是最簡單不過的。因為男女不過就是用X、Y染色體來決定。但事實上它最大重點就是在「倫理上的限制」之現實考量，所以政府一直在查男女失衡的問題，因此，即便有技術我們也絕對不做這類檢測。

曾：這點我非常認同。可以幫我們解釋一下，到底是什麼樣的操縱下可以選男選女？我們很好奇想知道，但不見得會去做。

蘇：其實上帝限制很多關卡，可用超音波在胎兒十二週至十三週即可看到男女，但絕大部分十六週後才確定，但是十六週知道就太晚了，常常照超音波時醫師也不介意跟病人講男女的理由，即便知道你想要反悔也來不及，所以這就是上天設的一個限制。若大家說的早一點去人工洗精子（intrauterine insemination; IUI），那是無效的。如果要做到胚胎著床前的基因診斷，必須花很多代價，說實話醫師們也不願意以挑男嬰挑女嬰幫患者大費周章作胚胎著床前診斷的事，這是一個倫理問題，其實在母親的血液裡面就有胎兒的細胞或DNA，醫師也潔身自愛，而有權威和醫德的醫院也不提供這樣的檢測，還是奉勸各位勿以身試法，而且若是透過坊間沒有認證的實驗室，還有可能花了大錢而拿到錯誤的結果。

聽眾：有一種罕見疾病是屬於澱粉樣變性病（amyloidosis）的，它會造成將來中年壯年之後肌肉無力的症狀，現在研究這個情形是因為基因突變的狀況，在懷孕初期，媽媽可不可以做這疾病的檢驗去檢查出來孩子是不是有問題呢？

蘇：如果你有家族史就須作遺傳諮詢，我們會透過

了解你家族遺傳之狀況，然後知道父母親是否有帶因，是否有這一類疾病，並根據它是顯性或隱性，就會幫您作一些判斷。

聽眾：請問是根據羊膜穿刺術、絨毛膜取樣去找出來嗎？

蘇：是的，只要找得出來的檢測都可以做。類澱粉這類疾病，常是酵素出問題，而堆積下來，假設我們可以找得到它的基因突變，我們就可以根據這些線索去作診斷，但是每種疾病找到基因突變的機會不一定，非百分之百，有些百分之九十，有些甚至只有一半，因為科學上畢竟還是有限制，所以當我們找到它的基因突變，我們就可以作。那找不到的就沒有辦法。

聽眾：我懷孕時做了羊膜穿刺術，因此擔心了十個月，就怕小朋友生出來會有兔唇，請問羊膜穿刺術跟兔唇有關係嗎？

蘇：第一、羊膜穿刺術不會去驗出兔唇，兔唇不用做到基因診斷，因為絕大部分兔唇不是基因問題，如果來我們門診問一下就不用擔心十個月了。第二、兔唇要判斷不會很困難，超音波在十六週就會看的很清楚了，所以也不用擔心十個月了，其實大家對於產前診斷部份在溝通上的問題不清楚，畢竟新的東西就會難理解，必須承認在實務上還有很多空間，可以讓這些媽媽們得到正確的訊息，而不用過度的擔心，這是我們接下來努力的地方。

曾：很重要的是一定要找對人問，如果問錯人的話，他不但無法為你指點迷津，反而讓你繞了冤枉路，這是沒有必要的。有沒有一些門診的例子，是媽媽在旁邊瞎操心，但其實都不用煩惱的？

蘇：有，這很多！我舉一個最簡單的例子，

我們有一個迷思是「近親通婚 (consanguineous marriage)」，小朋友生出來一定會智障，有近親通婚夫妻的父母親就會強烈反對，否則就是在懷孕時會很擔心，但事實上近親通婚得到胎兒異常的機會增高，但是增高的比例是多少？這裡舉出最完整的數字，若正常人跟沒有任何親戚關係的人結婚，算出來寶寶異常機率通通全部加起來是2%；但是當近親通婚會增加多少呢？只變成3%，所以只有1%的增加，因此為何要過度擔心，我不是鼓勵近親通婚，雖然我們的法律禁止，而是從科學的角度來探討這樣的迷思，病患憂慮程度和事實上的風險似乎超出太多。

聽眾：我正懷一對雙胞胎，去作唐氏症 (Down syndrome) 抽血篩檢診斷，有一個孩子是四千分之一的機率，另一個是六千分之一的機率，那我應該不應該去作羊膜穿刺術？

蘇：這兩個都算低危險，若只用兩個抽血就沒有辦法算出兩個機率，你如果是用頸部透明帶 (nuchal translucency; NT) 測量加上抽血值，它是可以分開去計算出兩個風險，這兩位寶寶，都是落在低危險值，依照唐氏症篩檢的精神和其邏輯，個人建議您是不需要再作羊膜穿刺術，以這個報告的說明是低風險，千分之一以下就是低風險。

曾：很好，你的答案幾乎是在科學與算命之間！

蘇：對！我自己認為基因醫學蠻像算命師，因為我們常常要告訴人家還未發生的事情作預測。或者告訴別人在肚子裡還未發生的事、或者是什麼基因型以及可能會發生什麼樣的疾病、和發病前就先預測，這就是預防醫學的概念，其實這是基因診斷與我們現行一般的診斷不同之處，比如因肝功能不好去作身體檢查，它反映的是你現在肝功能不好，那是因為肝已經不好了；甚至如去作癌細胞檢查也是因為體內已有癌

細胞，機器才能告訴你有癌細胞。在此最先進的檢查武器都是在你發生了疾病之後，它才檢查出來早點告訴你。但是基因檢測不同，它會告訴你接下來後續未發生而將要發生的事情而去作預防，譬如我可以在你很小的時候診斷出，你將在三、四十歲得到乳癌機會是八成五，並且現在有乳癌基因的人未發病。所以基因診斷跟一般的診斷其實是意涵不一樣。

曾：那萬一算錯了怎麼辦？

蘇：這是我們的困擾，基因診斷有很多診斷非常準確，隨著科技的進步，坊間會出現許多迷思，常常面對這些困擾，有人拿這報告問我說去坊間健檢做了基因檢測，說他以後得到腦中風的機率是一般人的五十倍；又或說你有禿頭基因，而你得到禿頭的機率是一般人的五倍或十倍。所謂這種報告指的是統計學上的基因型，與我們剛提到診斷上的基因型，是完全不同。基因檢測一直進步，所以大家都想進來做，但其實基因檢測很複雜，它不困難卻難在正確的諮詢，給予正確的診斷和判讀遠比基因診斷本身來得重要。

基因醫學一次只能作一種疾病，由於技術的進步以及愈來愈快速準確，三到五年後會漸漸茁壯強大，之後可能一滴血的DNA即可讀你無數的鹼基，開啟許多訊息，這是未來可以預見的，相對的，我們應該考慮的問題是倫理，也就是說，我們到底有沒有準備好去接受這樣的訊息。

曾：謝謝大家的收聽，再會！