

Clinical Essential For Genetic Testing And Counseling

基礎臨床基因檢測及遺傳諮詢手冊



Clinical Essential For Genetic Testing And Counseling

基礎臨床基因檢測及遺傳諮詢手冊



中華民國人類遺傳學會
TAIWAN HUMAN GENETICS SOCIETY

序

在精準醫療蓬勃發展的今日，臨床遺傳學已成為醫學診斷與個人化照護中不可或缺的基石。隨著次世代定序技術（Next-Generation Sequencing, NGS）迅速成熟與普及，醫師與醫事人員能在分子層級更深入理解疾病成因，縮短罕見疾病的診斷歷程，並協助病人與家屬獲得更及時的醫療介入與諮詢。然而，基因檢測所帶來的龐大資訊與多層次詮釋挑戰，也對臨床工作者提出了更高的要求。唯有正確認識基因診斷的理論基礎、技術限制與倫理內涵，方能確保每一份報告與解釋皆具臨床意義與社會責任。

本書以臨床實務為導向，兼顧理論闡述與案例應用，系統性地呈現臨床遺傳學的核心精神與操作指引。第一章說明臨床遺傳學的基礎概念，從遺傳模式、致病機轉、HGVS 命名到 ACMG 詮釋準則，建立臨床醫師在面對基因報告時所需的結構化思維。第二章聚焦次世代基因定序（NGS）遺傳諮詢流程，從檢測前的家族史蒐集、知情同意，到檢測後的報告詮釋與長期追蹤，提供遺傳諮詢師、臨床醫師及檢驗人員可共同依循的臨床架構。第三章則從心理學角度出發，強調基因檢測前心理衡鑑與心理諮商的重要性，提醒專業人員在面對遺傳資訊所帶來的焦慮與衝擊時，應如何提供情緒支持與決策協助。整體而言，本書以跨專業整合的視野，結合理論、臨床與倫理三大面向，使讀者能在實際情境中靈活運用。

臨床遺傳醫學的發展，不僅在於技術的進步，更在於「理解」與「溝通」的深化。本書的撰寫團隊來自不同專業領域，

包括臨床遺傳科醫師、遺傳諮詢師、心理師與倫理學者，藉由各自的臨床經驗與研究成果，共同建構一個兼具學術嚴謹與臨床可行性的知識框架。書中不僅提供標準化的操作步驟與國際指引（如 ACMG、ClinGen、ISO15189 等），亦融入臺灣臨床實務與在地經驗，反映本土醫療體系在基因檢測應用上的需求與挑戰。這樣的設計，讓本書不僅是教科書式的學理整理，更是一部能被臨床工作者直接採用的實務手冊。

對臨床醫師而言，本書有助於在面對罕見疾病或疑難個案時，建立以基因為核心的診斷思維；對遺傳諮詢師與心理師，書中提供了跨領域溝通與心理支持的具體建議；對於社會工作與倫理研究者，本書也呈現了基因資訊應用中應有的尊重、隱私與自主原則。透過本書的學習與應用，期能培養更多具備臨床敏感度與倫理思維的專業人員，促進精準醫療在臺灣的落實與永續發展。

最後，特別感謝本書作者群的專業投入與辛勞，他們以多年臨床經驗與教育熱忱，將複雜的遺傳醫學知識轉化為清晰而具啟發性的內容；也感謝中華民國人類遺傳學會在推動臨床遺傳教育及標準化實務上的努力與貢獻。期盼本書能成為臨床醫師、遺傳諮詢師、心理諮詢師與倫理社會工作者的重要參考，為臺灣的臨床遺傳學教育與實務發展立下新的里程碑。

理事長

蔡輔仁

計畫緣起

隨著生物科技及電腦算力的突飛猛進，定序一個人的基因圖譜已經可以在有能力支付的條件下，快速完成，同時廣泛應用在各個層級的醫療環境，舉凡疾病診斷、治療、預防、健康檢查、血緣探討等，都可以看到次世代基因定序的影子。然而如何正確的判讀以避免造成疾病的誤判或是過度的解讀，反而是現在臨床應用上，面臨的最大挑戰。

中華民國人類遺傳學會的專家們，憑藉著過去30年來對於基因疾病的探索及臨床諮詢的經驗，於本年度承接了國民健康署的「罕見疾病基因檢測前後提供民衆諮詢之醫師教育訓練計畫」，期待藉由有系統的教育訓練，傳授給有機會接觸到基因醫學的基層醫師對於基因檢測判讀的基本認識，同時能夠具備相關的諮詢技巧，從而面對民衆提供正確的基因解讀及諮詢。

這個計畫看似簡單，但是執行上又十分繁瑣。簡單的是這樣的判讀在這些專家的臨床醫療上都已是熟練的，但是這些經年累積的經驗，要有系統有效率地傳遞給非遺傳專科訓練的基層醫師，著實需要花一些功夫設計。在這裡非常要感謝巡迴北、中、南、東四場實體會議專家們的傾囊相授，這些深入淺出的教學，在教學前後測的分析上，明顯的讓參加學員都能夠增進判讀的能力，顯示這套內容對於初階基因資料的解讀是非常的有助益。所以我們也將這些授課內容，做成文字紀錄，集結成

冊，發給各相關醫學會及放置在人類遺傳學會的官網上，期待有需要的醫療從業人員需要時能溫故知新。此外，我們也完成了五個相關的動畫影帶，以精簡的方式傳遞幾個核心課程，這也會放在 YouTube 及學會的官網上，以「懶人包」的方式，向閱聽基層做出大綱的提要。

本計畫的執行首先要感謝參與本計畫的學有專精的遺傳學及心理諮商專家，讓整個計畫內容能夠面面俱顧，贏得參加人員 95% 以上的滿意度。特別要感謝劉子宏醫師，朱紹盈醫師，蘇本華醫師與徐瑞聲醫師精心設計的 AI 教案，提供另一種評估教育訓練後成效評估的方式；在執行方面，非常感謝徐瑞聲醫師、陳乃琦遺傳諮詢師協助本計畫的開辦，以及後續計畫助理莊淑樺及學會秘書劉兆純的協助，將一些繁複及瑣碎的細節處理得井井有條。人類遺傳學會將秉持著過去對於遺傳醫學的熱忱，持續關注遺傳醫學教育，期待在日新月異的基因知識探索中，大家能攜手同行，共同締造優良的臨床照護品質。

秘書長

簡穎秀

計畫執行常務理事

蔡立平

Clinical Essential For Genetic Testing And Counseling

基礎臨床基因檢測及遺傳諮詢手冊

目錄 CONTENT

- 07 | **第一章 |**
臨床遺傳學概論
蘇本華 醫師
- 21 | **第二章 |**
臨床次世代基因定序遺傳諮詢指引
簡純青 遺傳諮詢師 / 潘慧萍 遺傳諮詢師
陳素珍 遺傳諮詢師 / 陳乃琦 遺傳諮詢師
- 39 | **第三章 |**
基因檢測前心理衡鑑與心理諮商之臨床要點
鄭逸如 臨床心理師
- 57 | **第四章 |**
次世代定序的應用、侷限與臨床因應
張聿民 醫師
- 71 | **第五章 |**
遺傳癌症基因諮詢：從臨床案例到家族性的
照護策略
林鵬展 醫師
- 89 | **第六章 |**
不明意義變異（VUS）的定義與挑戰
黃淑媛 遺傳諮詢師 / 李妮鍾 醫師
- 99 | **第七章 |**
晚發型單基因遺傳疾病之檢驗與諮詢
徐瑞聲 醫師
- 113 | **第八章 |**
粒線體疾病案例討論
陳薈安 醫師 / 王仲興 醫師
- 125 | **附件 |**
實體工作坊議程

第一章 臨床遺傳學概論

《文章內容摘要》

標題 1 臨床遺傳學的核心角色與診斷價值

說明：

臨床遺傳學在精準醫療中扮演關鍵角色，約80%的罕見疾病與基因異常有關，傳統檢查往往無法確定病因。藉由基因檢測（如WES、WGS），可協助釐清病因、指導治療及家族諮詢。根據Nature Genetics（2024）與EURORDIS報告，罕病患者平均需4.7年及多次就診才能確診；若及早導入基因檢測，可大幅縮短診斷延遲並降低醫療成本。臨床遺傳學的目標即在於以分子層級釐清病理機轉、提升診斷率與臨床決策精準度。

標題 2 了解遺傳模式是臨床判讀的基礎

說明：

人類基因組含約2萬多個基因，分佈於23對染色體上。常見遺傳模式包括自體顯性（AD）、自體隱性（AR）、X聯顯性與隱性，以及母系粒線體遺傳。不同模式影響家族風險與臨床預測，如COL3A1（Ehlers–Danlos IV型）為AD，而IDUA（MPS I）為AR。臨床亦須留意非典型遺傳（如UPD、imprinting defect、repeat expansion等），以免誤判。正確辨識遺傳模式可協助選擇檢測策略、解釋結果並進行家族諮詢。

標題 3 致病機轉解析有助疾病分類與治療

說明：

遺傳疾病的臨床差異往往源於不同的分子機轉。主要類型包括功能喪失（LOF）、功能增強（GOF）、顯性負效應（Dominant Negative）與半量不足（Haploinsufficiency）。例如FGFR3的

GOF 突變造成 Achondroplasia，可用 Vosoritide 平衡 CNP 訊號；COL1A1 的 Dominant Negative 突變則導致 OI。了解機轉不僅可解釋相同基因不同表現型，也能指導精準治療及 ACMG PVS1、PS3 等證據評估，對臨床詮釋極具價值。

標題 4 HGVS 命名為基因變異報告的國際標準

說明：

HGVS (Human Genome Variation Society) 提供全球統一的基因變異命名格式，以確保報告準確可追溯。常見前綴包含 g. (基因組)、c. (轉錄本)、p. (蛋白質)，並使用符號如 “>”、“del”、“dup”、“ins”、“fs” 等描述變異。範例如 c.397C>T / p. (Arg133*)。臨床上需確保使用正確的參考序列 (RefSeq)，並能與 VCF 格式對應以利資料整合。正確命名是 ClinVar、gnomAD、Taiwan Biobank 等資料庫比對與國際報告的共同語言。

標題 5 ACMG 準則提升變異詮釋的一致性與準確度

說明：

ACMG / AMP (2015) 將基因變異分為五類：致病、可能致病、不明意義、可能良性、良性。詮釋需依據多項證據強度組合，如 PVS1 (功能喪失)、PM2 (罕見變異)、PP3 (in silico 支持)、BS1 (頻率過高) 等。輔助工具包括 ClinVar、gnomAD、SIFT、PolyPhen-2、CADD、REVEL、SpliceAI 等。臨床判讀時應整合遺傳模式、族群背景與表型，避免誤將 VUS 視為陰性結果，以維持報告的臨床可靠性與可解釋性。

第一章 臨床遺傳學概論

蘇本華 醫師

壹、臨床遺傳學基礎介紹

一、臨床遺傳學的角色與重要性

遺傳學是研究生物體遺傳訊息與疾病機轉的核心科學。根據估計，超過80%的罕見疾病與基因異常有關，而這些疾病多涉及多系統表現與複雜臨床症狀。傳統影像或生化檢查往往難以確定病因，基因檢測因此成爲精準診斷與臨床決策的重要工具。

臨床遺傳學的主要任務包括：

1. 協助釐清病因與疾病分類
2. 指導臨床基因檢測的選擇與解讀
3. 提供家族遺傳風險評估與諮詢
4. 促進早期診斷與治療介入，減少醫療延誤與誤診成本。

根據 EURORDIS 及 Nature Genetics (2024) 報告，罕病患者的平均診斷延遲約4.7年，且需就診8次以上、諮詢多位專科醫師才能確診。早期導入基因檢測（例如 WES / WGS）可顯著縮短診斷旅程並降低醫療成本。

二、遺傳學基礎與遺傳模式

(1) 基因與染色體結構

人類基因組包含 23 對染色體（共 46 條），約 2 萬多個基因。DNA 由 A、T、C、G 四種核苷酸組成，外顯子（exon）編碼蛋白質序列，內含子（intron）則在 RNA 剪接時被移除。

(2) 常見遺傳模式

- 自體顯性（AD）：單一突變即可致病，例：Ehlers–Danlos Syndrome Type IV（COL3A1）。
- 自體隱性（AR）：雙親帶突變，子代獲得兩份突變才致病，例：MPS I（IDUA）。
- X 聯顯性：女性較常見，男性多為致死型，例：Incontinentia Pigmenti（IKBKG）。
- X 聯隱性：男性發病率高，例：Dyskeratosis Congenita（DKC1）。

母系粒線體遺傳：僅母親可傳遞，例：MELAS syndrome。

此外，還包括非典型遺傳模式（dynamic repeat expansion、UPD、imprinting defect、germline mosaicism 等）。

三、遺傳多型性與臨床表現差異

遺傳變異的臨床影響可能因人而異：

- Genetic polymorphism: 在人群中出現頻率 >1% 的變異，通常不致病，但可能影響藥物代謝（如 CYP2D6）。
- Phenotypic variability: 相同突變在不同個體中造成不同症狀嚴重度（例：NF1）。
- Expressivity 與 Penetrance: 前者指症狀強度差異，後者指有無發病比例，常受年齡、性別與環境修飾影響。

四、疾病致病機轉（Mechanism of Disease）

- Loss of Function（LOF）：基因功能喪失，例：SMA（SMN1）、Marfan syndrome。
- Gain of Function（GOF）：功能異常增強，例：Achondroplasia（FGFR3），治療藥物 Vosoritide 可平衡 FGFR3–CNP 訊號。
- Dominant Negative Effect：突變蛋白干擾正常蛋白複合體，例：Osteogenesis Imperfecta（COL1A1）。
- Haploinsufficiency：僅一份正常等位基因不足以維持功能，例：Williams syndrome（ELN）。

這些機轉解釋了相同基因突變可能呈現不同遺傳模式或臨床表現。

貳、臨床遺傳檢測策略與選擇

一、前言

正確選擇基因檢測策略對臨床診斷與治療決策至關重要。不同年齡層與臨床情境下，檢測策略需依據症狀複雜度、家族史、成本與時效性進行個別化選擇。新生兒重症或多系統異常常需直接採用高解析度檢測（如 WES / WGS），而單一基因懷疑病例如 Achondroplasia 或 SMA 則可選擇針對性單基因分析。

臨床醫師應理解各種檢測的解析能力、適用範圍與限制，以確保檢測結果具有臨床可解釋性，並能與遺傳諮詢過程有效銜接。

二、臨床遺傳檢測的主要方法

1. 核型分析（Karyotype）：傳統染色體帶狀檢查，用於偵測數目與大範圍結構異常，如 Trisomy 21、Turner syndrome。
2. FISH / aCGH / SNP array：偵測細微 CNV、缺失、重複與 UPD，常用於 DiGeorge、Prader-Willi 等疾病。
3. Targeted Gene Panel：針對特定疾病群組快速偵測，如 cardiomyopathy、CAH panel。
4. WES（全外顯子定序）/ WGS（全基因體定序）：針對不明原因、多系統異常或臨床異質性高的個案，提供廣泛的基因偵測能力。
5. RNA sequencing：可輔助分析剪接異常與表現層級差異，作為功能性佐證。

三、檢測策略設計邏輯

臨床檢測可採階層式（tiered approach）設計：

- 第一層：針對明確臨床表型之單基因分析。
- 第二層：若臨床表現屬多基因群組，建議採用多基因 panel。
- 第三層：若症狀非典型或前述檢測陰性，可升級至 WES 或 WGS。

設計策略時應考量：

1. 成本與資料量：WGS 資料最完整但費用最高。
2. 家族分析的重要性：trio sequencing 可顯著提高診斷率（約 10–15%）。
3. 臨床驗證與覆蓋度（coverage depth）需明確標註。

四、特定檢測情境

1. 新生兒 / 嬰幼兒重症或不明多重畸形：建議使用 WES / WGS 或多基因 panel，以加速診斷與治療。
2. 發展遲緩、智力障礙、神經肌肉異常：若無明確候選基因，建議進行 exome sequencing。
3. 懷疑代謝異常：可搭配生化檢查與酵素測定，再進行基因確認。
4. 腫瘤相關與藥物反應基因：需區分 germline 與 somatic 來源，確保臨床解釋正確。

五、報告解讀與臨床連結

檢測報告的臨床價值取決於醫師能否整合分子結果與臨床表現。常用資料庫包括 ClinVar、OMIM、HGMD、gnomAD 與 Taiwan Biobank。

醫師在解讀報告時應確認：

1. 檢測範圍與 coverage。
2. 變異型別與 ACMG 分類（P / LP / VUS / LB / B）。
3. 是否有 secondary / incidental findings。
4. 是否與病人臨床表現相符。

應避免過度詮釋（over-interpretation）與忽略臨床異質性，必要時建議再分析（re-analysis）或功能性驗證。

六、檢測品質與實驗室規範

臨床檢測實驗室須遵循國際認證標準，如 ISO 15189、CLIA、CAP 等。品質指標包含：

1. 檢體品質：DNA 純度與濃度。
2. 測序品質：coverage depth（通常 $\geq 100\times$ ）、Q30 值（ $>85\%$ ）。
3. 內外部品質管制（QC / QA）：定期比對標準樣本。
4. 結果可重現性（reproducibility）與報告時限。

確保每一項臨床檢測皆具可追蹤性與法規合規性。

七、臨床實務與轉介建議

臨床醫師在懷疑罕見疾病時應：

1. 先確認臨床診斷是否具遺傳可能性。
2. 初步篩檢可使用染色體與生化檢查。
3. 若臨床異質性高或多系統受累，早期轉介遺傳科或分子實驗室評估，早期導入基因檢測有助縮短診斷延遲並減少誤診。

案例如 CHD7（CHARGE syndrome）與 STRA6（Matthew-Wood syndrome），均顯示多系統異常需跨科協作與早期基因檢測介入。

4. 遺傳諮詢需解釋結果意涵、族群風險與生殖選項。
5. 醫師教育與政策補助應同步推進以落實精準健康照護。

八、未來發展方向

隨著基因體科技發展，臨床遺傳檢測正進入整合化與高效率時代：

1. gNBS（Genomic Newborn Screening）以全基因體分析取代傳統代謝篩檢，提供可治療罕病的早期介入機會。
2. Long-read sequencing 可解析結構變異與重複區。
3. RNA-seq 與 AI 輔助變異詮釋可提升診斷率。

未來趨勢將朝向臨床資料、家族史與多模態（multi-omics）整合，以達精準醫療目標。

參、檢測報告解讀與臨床應用

一、前言

基因檢測報告是臨床遺傳學實務的關鍵成果，若能正確解讀，將直接影響診斷決策、治療方向與家族諮詢。然而報告中包含大量技術資訊與不確定性（uncertainty），若解讀錯誤，可能導致過度診斷或誤導家屬決策。因此，醫師必須具備基本的報告判讀能力，理解每個欄位的臨床意義。

二、基因報告的主要結構

臨床實驗室報告通常包含以下要素：

1. 基本資料：檢體種類、來源、採樣日期與檢測方法（如 NGS / WES / WGS）。
2. Coverage & Depth：檢測覆蓋度（coverage）與平均讀取深度（depth）， $\geq 95\%$ 序列覆蓋率視為足夠。
3. Variant Summary：檢出變異清單（HGVS 格式），需確認基因名稱、變異類型與 ACMG 分類。
4. Interpretation：臨床詮釋摘要與疾病關聯，須與臨床症狀比對。
5. Recommendation：建議後續分析、家族檢測或臨床追蹤。

三、HGVS 命名原則（Variant Nomenclature）

HGVS（Human Genome Variation Society）提供國際標準命名規則，用於準確描述基因變異。

- 常見前綴：g. (基因組 DNA)、c. (轉錄本 DNA)、p. (蛋白質序列)、m. (粒線體 DNA)。
- 變異類型縮寫：>、del、dup、ins、delins、fs、ext 等。
- 範例：Missense：c.152A>G / p. (Lys51Arg)；Nonsense：c.397C>T / p. (Arg133*)；Frameshift：c.100delG / p.(Gly34Valfs*12)。
- 臨床應確保變異對應正確的 RefSeq 版本，並能與 VCF 格式互轉以利報告整合。

四、變異分類與 ACMG 詮釋

依據美國醫學遺傳學會 (ACMG) 與分子病理學會 (AMP) 2015 標準，所有變異應歸類為五大類：Pathogenic、Likely Pathogenic、VUS、Likely Benign、Benign。

常用證據類別：PVS1 (Loss of Function 變異)、PM2 (族群資料庫罕見)、PP3 (in silico 預測支持有害)、BS1 (變異頻率高於上限)、BA1 (常見良性變異)、BP7 (同義變異無剪接影響)。

臨床詮釋時應整合多重證據強度 (Very strong、Strong、Moderate、Supporting)，而非單一條件決定結論。

五、功能性與剪接預測工具

臨床常用 in silico 工具輔助詮釋：

- SpliceAI：剪接位點預測， $\Delta\text{score} > 0.8$ 表高度可能影響剪接。
- CADD / REVEL / PolyPhen-2 / SIFT：功能預測，REVEL > 0.75 或 CADD > 20 支持有害。
- AlphaFold：結構穩定性模擬，用於LOF或構型破壞判斷。
- GTEx / RNA-seq：表現量分析，可驗證表現降低或異常剪接。

這些工具結果不可單獨作為致病證據，需與臨床表現、文獻及族群資料整合。

六、臨床應用層面

1. 診斷確認 (Diagnosis confirmation)：分子結果與臨床表現結合，可縮短診斷旅程。
2. 預後與治療 (Prognosis & Therapy)：特定突變影響治療策略 (如 FGFR3-CNP pathway)。
3. 家族檢測與生殖建議 (Cascade & Reproductive Counseling)：釐清帶因者與風險。
4. 報告回饋 (Result Communication)：以病人可理解語言解釋，避免誤解 VUS = 安全。

七、常見誤區

1. VUS 誤認為陰性結果。

2. 忽略族群頻率（亞洲特有變異）。
3. 忽略 gene–disease mismatch。
4. 過度信賴單一 in silico 工具。
5. 缺乏家族驗證或功能性分析。

八、報告品質與標準化

臨床報告應符合：

ISO 15189（醫學實驗室品質要求）、ACMG Reporting Standards（2021）、ClinGen 建議欄位（gene symbol、transcript、variant、zygosity、inheritance）、HPO 表型標準化。

應確保報告可追蹤、可重現並具臨床可操作性。

九、未來發展

1. AI-assisted interpretation：人工智慧輔助 ACMG 判讀。
2. 整合臨床資料庫（Taiwan Biobank×ClinVar）。
3. 多模態報告（genomics + transcriptomics+imaging）。
4. 自動化 reanalysis system 定期更新詮釋。

十、參考文獻

- Richards, S., et al. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants. *Genetics in Medicine*, 17(5), 405–424.
- Byers, P. H., et al. (2017). Ehlers–Danlos Syndrome, Vascular Type. *Genetics in Medicine*.

- Hadj-Rabia, S., et al. (2011). Incontinentia Pigmenti. Orphanet Journal of Rare Diseases.
- Armanios, M., et al. (2009). Telomere maintenance and Dyskeratosis Congenita. New England Journal of Medicine.
- Saudubray, J. M., et al. (2016). Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment (6th ed.). Springer.
- NORD. (2024). Undiagnosed Rare Disease Patients Webpage.
- EURORDIS & Nature Genetics. (2024). Survey on diagnostic delay in rare diseases.
- GeneReviews articles for Ehlers–Danlos Syndrome, MPS I, Incontinentia Pigmenti, and Dyskeratosis Congenita.
- ACMG. (2021). Clinical Exome Sequencing Recommendations. Genetics in Medicine, 23(12), 2021–2035.
- Rehm, H. L., et al. (2013). Standards for clinical sequencing applications. Clinical Genome Research.
- Ellard, S., et al. (2020). Best practice guidelines for NGS in diagnostic settings. European Journal of Human Genetics.
- Richards, S., et al. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants. Genetics in Medicine, 17(5), 405–424.
- 台兒醫誌、GeneReviews與Orphanet Journal of Rare Diseases等臨床參考。
- Richards, S., et al. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants. Genetics in Medicine, 17(5), 405–424.
- Abou Tayoun, A. N., et al. (2018). Recommendations for clinical reporting of NGS results. Genetics in Medicine, 20(9), 1054–1065.
- Strande, N. T., et al. (2017). Evaluating the clinical validity of gene–disease associations. Genetics in Medicine, 19(2), 157–163.
- ACMG Board of Directors. (2021). Clinical reporting standards update. Genetics in Medicine, 23(8), 1569–1575.
- 台兒醫誌、GeneReviews 各疾病章節。

第二章 臨床次世代基因定序遺傳諮詢指引

《文章內容摘要》

標題 1 遺傳諮詢原則：尊重、非指示性與病人自主

說明：

- 應以「非指示性 (non-directive)」原則為基礎，協助病人與家屬在充分資訊下自主決策。
- 尊重病人、家庭的價值觀與文化差異，考量案家整體最佳利益。
- 常見疏忽：以醫療專業觀點強勢建議檢測，忽略病人意願與情感反應。

標題 2 檢測前：完整資料蒐集是正確檢測的起點

說明：

- 詳實收集三代以上家族史、臨床表徵與疾病進展變化，選擇適當檢測方式，及提供日後結果判讀的關鍵。
- 確認是否有特定的遺傳模式 (AD、AR、XL)，及評估再發生之機率與高風險的家族成員。
- 常見疏忽：未蒐集完整家族史或臨床表現不明確，導致檢測策略不當或結果誤判。

標題 3 檢測前：落實知情同意與預期釐清

說明：

- 在檢測前應完成充分的知情同意，包括檢測目的、技術限制、可預期結果及 IFs / SFs 選擇。
- 強調「昂貴不代表一定能找到答案」，並提供診斷檢出率等相關資訊。
- 常見疏忽：僅簽署同意書而未確認病人理解程度或未記錄同意內容。

標題 4 檢測中：臨床與實驗室雙向合作

說明：

- 若檢測過程中出現分析疑慮、樣本問題或臨床資訊需確認，實驗室人員與臨床醫事人員（含括遺傳諮詢師）進行相關討論。
- 等待檢驗期間，持續提供病人心理支持，並確認是否需中止或調整檢測計畫。
- 常見疏忽：臨床與實驗室缺乏溝通，導致報告不符臨床需求。

標題 5 檢測後：報告詮釋與長期追蹤

說明：

- 報告須依 ACMG 分類判讀（Pathogenic / Likely pathogenic / VUS / Likely benign / Benign），並結合臨床表現整體分析。
- 協助病人理解「VUS 不等於確診」與「Pathogenic 不一定會發病」。
- 若結果不明確，應持續追蹤症狀並評估再分析時機。
- 常見疏忽：將基因報告視為最終診斷依據，未再追蹤更新資料。

標題 6 倫理與社會層面：了解與選擇的權益

說明：

- 檢測前須說明非預期血緣揭露與家庭知情權風險。
- 兒童檢測以「即時醫療利益」為原則。
- 避免基因資訊被不當使用於保險、就業等場合。
- 常見疏忽：忽略告知基因檢測之範疇及可能帶來的相關影響，導致事後反悔或是關係受傷，導致醫病關係受影響。

第二章 臨床次世代基因定序遺傳諮詢指引

簡純青、潘慧萍、陳素珍、陳乃琦 遺傳諮詢師

摘要 (Abstract)

次世代基因定序 (Next-Generation Sequencing, NGS) 技術的進步，讓臨床遺傳檢測邁入高通量、低成本的新時代，廣泛應用於罕見疾病診斷、癌症精準醫療與帶因者篩檢。然而，NGS 所產生的大量遺傳資訊，也使臨床遺傳諮詢的角色更加重要且複雜。本指引旨在釐清 NGS 應用中遺傳諮詢的核心內涵、程序與倫理考量。遺傳諮詢是一個以病患為中心的溝通過程，涵蓋醫學、心理與倫理層面，其核心目標包括提升疾病知識、促進醫病溝通、強化知情決策及延伸家族照護。本文依據諮詢流程分為檢測前 (資訊收集、知情同意與決策支持)、檢測中 (確保知情同意過程已完整執行，並維持持續溝通) 與檢測後 (結果詮釋與長期追蹤) 三階段，並討論 NGS 在臨床應用的機會與限制，包括技術侷限、心理社會影響及倫理挑戰。建立完整的家族史與臨床表現資料、落實知情同意、正確詮釋報告結果並提供後續支持，是確保 NGS 應用於臨床之專業品質與倫理實踐的關鍵。

關鍵詞 (Keywords)

- 次世代基因定序 (Next-Generation Sequencing, NGS)
- 遺傳諮詢 (Genetic Counseling)
- 知情同意 (Informed Consent)
- 意義未明變異 (Variant of Uncertain Significance, VUS)
- 家族史與臨床資料 (Family History and Clinical Data)
- 倫理與心理社會議題 (Ethical and Psychosocial Issues)

一、遺傳諮詢 (Genetic Counseling)

遺傳諮詢的核心內容是一個專業且涵蓋醫學、心理學和倫理層面的溝通過程，旨在協助個人或家庭瞭解並適應遺傳疾病對其家族的影響。將遺傳諮詢的核心內容歸納為定義與原則、核心目的、以及諮詢過程的三大關鍵階段：

(一) 遺傳諮詢的定義與原則

根據美國人類遺傳學會 (American Society of Human Genetics, ASHG) 及美國遺傳諮詢師協會 (National Society of Genetic Counselors, NSGC) 的定義，遺傳諮詢是一個溝通的過程，其核心任務和原則包括：

1. 預防遺傳疾病的發生與再發率：專業人員協助家庭或個人降低遺傳疾病在家族中發生的可能性與再發的機率。

2. 瞭解與適應：此過程是藉由醫學和心理學的角度，幫助病人與家屬了解和適應遺傳疾病對家族的影響。
3. 非指示性原則（Non-directive Counseling）：諮詢過程必須是非指示性的，且應遵守非批判（non-judgmental）原則。最終必須尊重個案的最終抉擇，讓他們能夠選擇個人及家庭最好的措施，並做出最佳利益、考量之決定。

（二）遺傳諮詢的核心目的與重要性

遺傳諮詢不僅是提供資訊，更是爲了實現以下多重目標，以優化病患和家族的健康管理：

1. **提升疾病知識**：協助病患瞭解遺傳病的診斷、病因、治療、遺傳模式及再發率，並提供預防方式。
2. **促進醫病溝通**：建立信任關係，協助病患做出符合其價值觀的選擇。
3. **減少決策後遺憾**：透過強化知情選擇，降低日後可能產生的心理負擔。
4. **優化疾病管理**：針對高風險者進行預防、早期診斷與治療。
5. **延伸至家族照護**：病患的遺傳資訊可惠及其他家族成員，協助家族對於未來懷孕與生育進行考量與規劃。
6. **協助調適**：協助個案對遺傳病症及其再發率做最好的調適。這包括提供情緒支持、陪伴關懷、以及資源連結。

（三）遺傳諮詢流程與臨床實務

在臨床實務中，遺傳諮詢的實施可依時間與功能分為檢測前、檢測中與檢測後三階段。以下分述其內容與重點。其核心目標是協助病人與家屬理解檢測目的、範圍與限制，並促進臨床醫師、實驗室與遺傳諮詢師之間的跨專業協作，確保檢測結果兼具臨床效益與倫理合理性。

1. 檢測前諮詢：資訊收集、知情同意與決策支持

檢測前諮詢是整個遺傳諮詢流程的核心階段，重點在於資訊蒐集、風險評估與病人知情決策的建立。

（1）家族史與臨床病徵的蒐集

- 收集完整的家族史，至少三代以上，包含就醫史的確認，記錄疾病診斷、發病年齡、流產、死胎、不孕及早發性疾病等資訊。
- 分析遺傳模式（AD、AR、XL 等），評估疾病發生與再發風險。

（2）檢測目的與限制說明

- 說明檢測適應症、技術原理、可解析範圍、技術限制及診斷檢出率（diagnostic yield）。
- 潛在結果解釋：必須事先告知潛在的檢測結果，包括陽性、陰性、意義未明變異（VUS）以及次要發現（SFs）

- 討論費用、保險給付、報告時間與檢體處理等實務考量。

(3) 知情同意 (Informed Consent)

知情同意是保障病人自主權與醫療透明的重要步驟，應在檢測前完成，並確保病人充分理解檢測過程與可能後果。

- **檢測詳情**：檢測範圍、流程簡要描述、預期利益、可能之風險。
- **自願性與拒絕權**：檢測的自願性，以及在任何時間均可拒絕而不需要承擔後果的權利。
- **隱私與檢體處理**：描述確保結果保密與隱私的方法，以及研究後檢體的處理方式或未來使用。
- **偶然與次要發現 (Incidental Findings, IFs / Secondary Findings, SFs) 的預先討論**：必須在知情同意流程中事先與病人討論是否告知偶然發現 (IFs) 和次要發現 (SFs)。SFs / IFs 是指與檢測目的無關、但有健康意義的基因結果。

關於 IFs / SFs 告知的原則：

應尊重病患的價值觀，提供選項而非建議。一般而言，應主動回報的資訊包括：

- 對病患目前疾病或症狀可能有立即益處，且有治療方式的發現。
- 與未來發生高風險單基因遺傳疾病突變相關，且該風

險可預防或疾病是可治療的（如 ACMG 建議的 BRCA1、BRCA2）。

- 會影響生殖決定之帶因資訊。
- 選擇告知病患 IFs / SFs 的考量因素包括：知道疾病風險後是否有普遍可接受的醫療行動（如定期追蹤大腸癌），是否有病人主導的健康相關行動（如改變生活習慣），以及是否影響生涯規劃相關之決定。

(4) 釐清病人期待與心理預備

- 強調「昂貴不代表一定可找到答案」，協助病人建立合理期待。
- 若實驗室或文獻有與受檢者相關診斷檢出率，建議提供病人參考。

2. 檢測中諮詢：動態協作與過程支持

檢測中階段主要聚焦於臨床與實驗室的合作與病人的陪伴。

(1) 臨床與實驗室協作

- 建立臨床醫師、遺傳諮詢師、實驗室之間的溝通機制。
- 當分析過程出現樣本問題、技術困難或臨床資訊不足時，應共同討論修正方向。
- 鼓勵臨床醫師與實驗室定期討論，確保報告內容與臨床表現相符。

(2) 持續陪伴與決策支持

- 在等待報告期間，提供病人情緒支持與資訊釐清。
- 若病人因心理壓力或家庭考量而改變意願，應協助其重新評估與溝通。

3. 檢測後諮詢：結果詮釋與長期追蹤

檢測後的諮詢重點在於精準地解讀報告、澄清誤解及規劃後續醫療：

(1) 報告解讀與臨床整合

NGS 報告解讀的核心是根據 ACMG 指引進行變異分類 (Variant Classification)，並確認遺傳模式。

ACMG 將變異分爲五大類：

- Pathogenic (致病性)：具充分證據支持爲疾病致病原因。
- Likely pathogenic (高度可能致病)：高度懷疑爲致病原因。
- Uncertain significance (VUS) (意義未明變異)：目前資料不足，無法確定是否與疾病有關。
- Likely benign (可能良性)：可能爲自然多型性，無臨床意義。
- Benign (良性)：常見無害變異，與疾病無關。

- 在報告解讀時，必須強調 VUS 不等於診斷，且 Pathogenic 結果須結合臨床表現與病史共同判讀。

(2) 後續行動與臨床連結

- 若基因型能解釋表現型：確認診斷，轉介相關科別追蹤，並提供生育需求評估和家族性遺傳諮詢。若為公告罕見疾病，需連結罕病資源。
- 若基因型無法解釋表現型或出現 VUS：仍需持續追蹤症狀變化，並評估再分析的必要性（例如更新資料庫、補充臨床資訊或家族比對）。VUS 點位可能因後續比對或資料庫更新而調整等級。

(3) 心理社會支持與資源連結

- 提供長期追蹤、個案管理、情緒支持、資源連結（如醫療資源、社會福利資源及病友團體等），協助家庭調適。

二、NGS 在臨床應用的機會與限制

次世代定序技術已廣泛應用於臨床遺傳檢測，能在單次分析中同時檢測多個基因，大幅提升診斷效率與精確度。目前臨床常見的應用類型包括：

- **診斷性檢測 (Diagnostic testing)**：針對已出現臨床症狀的個案，用於確認致病原因。
- **帶因者檢測 (Carrier testing)**：提供給有生育計畫的個人或夫妻，評估是否攜帶特定隱性或性聯遺傳疾病基因。

- **預測性 / 發病前檢測 (Predictive / Presymptomatic testing)** : 針對尚未出現症狀，但具有明確家族遺傳風險者進行，例如家族中已確認具有與遺傳性乳癌與卵巢癌症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer, HBOC) 相關之 BRCA1 或 BRCA2 致病性變異 (pathogenic variant) 。
- **產前遺傳檢測 (Prenatal testing)** : 分析胎兒是否帶有已知致病變異或染色體異常。
- **新生兒基因篩檢 (Newborn screening)** : 早期偵測可能導致嚴重、但可治療疾病的基因異常，以利及早介入。

然而，NGS 雖提供前所未有的診斷機會，仍受限於技術可解析的變異類型與資料詮釋的挑戰，臨床應用時須謹慎評估結果的臨床意義與潛在倫理議題。

1. 臨床應用的挑戰與限制

(1) 技術與報告的侷限性

次世代定序技術本身存在一些限制，臨床醫師在諮詢時必須清楚說明：

- **無法完全偵測所有變異** : NGS 雖能偵測多數單一核苷酸變異及小型插入 / 缺失，但仍有其技術侷限。本檢測無法完整偵測所有染色體異常、大片段基因缺失或重複，以及低比例的鑲嵌型變異 (low-level mosaicism) 。此外，重複序列擴增疾病 (如亨丁頓舞蹈症，Huntington disease,

HD)、DNA 甲基化異常及其他表觀遺傳修飾 (epigenetic modifications) 等，也可能無法透過本技術準確檢出。

- **不確定結果**：檢測結果中可能出現「意義未明變異」 (Variant of unknown significance, VUS)。這些 VUS 代表目前資料不足，無法確定是否與疾病有關。
- **非百分之百定序**：部分高 GC 含量或重複序列區段可能造成覆蓋不全 (incomplete coverage)；「**覆蓋不全**」是指在進行 NGS 時，並非所有目標區域的 DNA 片段都能被完整讀取與定序。NGS 的原理是將基因體切割成大量小片段 (reads)，經由擴增與比對後重建整個序列。但若有些區域因技術或結構特性而無法有效被讀取，這些區域就會形成「定序落區 (coverage gaps)」或「低覆蓋區 (low-coverage regions)」。例如 FMR1 基因中包含高 GC 含量的 CGG 重複序列區段，標準 NGS 幾乎無法完整讀取，導致該位點「未覆蓋 (no coverage)」
- **結果的誤解與陷阱**：基因變異的臨床意義須結合病人症狀、檢查結果與家族史整體評估。基因報告僅是診斷拼圖的一部分，VUS 並非一定異常，Pathogenic 也不代表必然發病。臨床醫師應與實驗室及遺傳諮詢團隊討論，依遺傳模式與臨床表現綜合判斷，避免過度解讀。

(2) 心理與社會倫理的衝擊

NGS 技術能取得大量遺傳資料，也隨之增加了「偶然發現」 (IFs) 和「次要發現」 (SFs) 的機會。這些非預期或非目標

的健康相關基因結果可能對病患及其家族產生重大的心理與社會影響。

在檢測前，應評估潛在風險，包括：**心理壓力**（無論結果是正面或負面）；**家庭關係的張力**（如父母可能因攜帶基因感到內疚，或非預期揭示非父性 / 非母性血緣關係）；以及**社會歧視**（如基因歧視、影響保險申請或求職）。

三、家族史與臨床資訊的重要性

在進行 NGS 之前，**收集完整的家族史與求醫史**是遺傳諮詢過程中最重要的一環。這些資訊對於基因報告的意義判斷至關重要。

1. 家族譜的建立與應用

家族史建立原則要求記錄三代以上親屬的健康狀況與年齡。家族譜的繪製應包含流產、死胎、不孕、智能障礙、早發性疾病等重要資訊。

家族譜的重要性在於：

- **辨認遺傳模式**：協助找出是否具有家族遺傳性、可能的遺傳模式（如體染色體顯性 AD、體染色體隱性 AR、性聯遺傳 XL）。
- **協助診斷**：透過遺傳型態找出潛在個案，並提供諮詢。
- **家庭評估**：同步進行家庭關係、支持系統、社會經濟能力等評估。

- **判讀基因變異**：完整的家族圖譜可以幫助判斷基因報告的意義，例如一個被分類為 VUS 的變異，可能在比對家族成員後被更新分類為 Likely pathogenic。

2. 臨床資訊的收集與標準化

除了家族史，詳細的**求醫歷程**及臨床症狀（表現型）收集也十分關鍵。臨床醫師應完整填寫送件單，清楚描述症狀及期待關注的基因。

對於 WES 或 WGS 這類全面性的檢測，臨床表現型資訊將作為實驗室選擇哪些基因進行討論的依據。送檢者可利用如**人類表型標準用詞**（Human Phenotype Ontology, HPO）等標準化詞彙來描述症狀，這能提高實驗室分析的精準度。

四、倫理與社會考量

- **家庭與親屬知情權**：需平衡病患隱私與家族成員的知情權，尤其是針對可預防或有治療方法的遺傳風險。
- **非預期血緣揭露**：預先告知基因檢測可能無意中揭示非父性或非母性血緣關係，並須備有應對策略。
- **兒童檢測原則**：應以兒童的最佳利益為前提，原則上僅回報具即時醫療益處的結果。
- **基因歧視與隱私**：確保檢測結果的隱私，避免其被用於影響個人未來的保險申請或就業。

五、結論 (Conclusion)

次世代基因定序 (Next-Generation Sequencing, NGS) 已成為臨床遺傳醫學與精準醫療的重要工具，從罕見疾病的致病基因診斷，到遺傳性癌症風險評估，皆提供了更高效率與解析度的分析能力。然而，NGS 的報告結果必須結合臨床表現 (phenotype)、病史 (medical history) 與家族史 (family history) 共同判讀，方能產生真正的臨床意義。基因變異的致病性評估 (variant classification) 僅是診斷過程的一環，臨床醫師應避免過度依賴實驗室報告，而忽略病患整體臨床脈絡。唯有將「基因型與表現型對應 (genotype-phenotype correlation)」作為診斷核心，才能確保基因資訊轉化為實際照護決策。

此外，NGS 帶來的技術與倫理挑戰，包括意義未明變異 (VUS)、次要發現 (SFs)、心理壓力及隱私保護，皆需透過完善的遺傳諮詢 (Genetic Counseling, GC) 與跨專業團隊合作進行管理。未來臨床應朝向制度化的遺傳諮詢服務、持續更新的本土資料庫，以及以病人為中心的倫理實踐，方能使 NGS 成為臨床決策與公共衛生的重要支柱。

六、參考資料

- Bennett, R. L., French, K. S., Resta, R. G., & Austin, J. (2022). Practice resource-focused revision: Standardized pedigree nomenclature update centered on sex and gender inclusivity: A practice resource of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of Genetic Counseling*, 31(6), 1238-1248.

- Bennett, R. L., French, K. S., Resta, R. G., & Doyle, D. L. (2008). Standardized human pedigree nomenclature: Update and assessment of the recommendations of the national society of genetic counselors. *Journal of Genetic Counseling*, 17(5), 424–433.
- Bennett, R. L., Steinhaus, K. A., Uhrich, S. B., O’Sullivan, C. K., Resta, R. G., Lochner–Doyle, D., Markel, D. S., Vincent, V., & Hamanishi, J. (1995). Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. Pedigree Standardization Task Force of the National Society of Genetic Counselors Comment in: *American Journal of Human Genetics*, 56(3), 745–752.
- Cohn, R., Scherer, S., & Hamosh, A. (Eds.). (2023). *Thompson & Thompson genetics and genomics in medicine* (9th ed.). Elsevier.
- McCarthy Veach, P., LeRoy, B. S., & Callanan, N. P. (2018). *Facilitating the genetic counseling process: Practice-based skills* (2nd ed.). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-74799-6>.
- Rich, L. R. (1946). Symbols for human Pedigree charts. *Journal of Heredity*, 37, 11–15.
- 王作仁(1987)。家譜構成要訣。遺傳諮詢與家譜構成(pp. 65–75)。台北：聯經。
- 劉丹桂等編著。(2021)。生育保健(第4版)。華杏出版股份有限公司。
- 蔡甫昌(2023)。基因檢測倫理。國立臺灣大學醫學院。

附錄一、專有名詞中英對照表(含縮寫)

中文名稱	英文名稱	縮寫
次世代基因定序	Next-Generation Sequencing	NGS
遺傳諮詢	Genetic Counseling	GC
知情同意	Informed Consent	
意義未明變異	Variant of Uncertain Significance	VUS
偶然發現	Incidental Findings	IFs
次要發現	Secondary Findings	SFs
美國人類遺傳學會	American Society of Human Genetics	ASHG
美國遺傳諮詢師協會	National Society of Genetic Counselors	NSGC
美國醫學遺傳學會	American College of Medical Genetics and Genomics	ACMG
家族史	Family History	
表現型	Phenotype	
基因型	Genotype	
診斷檢出率	Diagnostic Yield	
體染色體顯性遺傳	Autosomal Dominant	AD
體染色體隱性遺傳	Autosomal Recessive	AR
性聯遺傳	X-linked	XL

中文名稱	英文名稱	縮寫
遺傳性乳癌與卵巢癌症候群	Hereditary Breast and Ovarian Cancer	HBOC
人類表型標準用詞	Human Phenotype Ontology	HPO
低比例鑲嵌型變異	Low-level Mosaicism	
表觀遺傳修飾	Epigenetic Modifications	
臨床決策	Clinical Decision-Making	
非指示性原則	Non-directive Counseling	

第三章 基因檢測前心理衡鑑與心理諮商之臨床要點

《文章內容摘要》

標題 1 心理衡鑑及心理諮商在基因檢測中的重要性與助益

說明：

完整的臨床程序若包含心理衡鑑及心理諮商，有助於提升個案面對基因檢測時的合適選擇與良好適應，降低風險，提高醫療品質與維護個案最高福祉。基因檢測在以下四方面若加入心理衡鑑與心理諮商的服務或參與，預計會有更高的效益與保障：一、個案本身；二、要求個案做檢測的人；三、醫療團隊以及提供檢測的機構與人員；四、政府與立法機關。

標題 2 心理衡鑑與心理諮商之臨床要點：一、基因檢測相關

說明：

此部分有四大項：(一) 檢測的動機與對疾病及檢測的認識；(二) 與家庭相關的基因疾病意義；(三) 疾病認知；(四) 家庭的關係與影響。

標題 3 心理衡鑑與心理諮商之臨床要點：二、壓力與調適相關

說明：

此部分有八大項：(一) 認知思考；(二) 情緒調節；(三) 身心功能調節；(四) 因應模式；(五) 人際與環境資源；(六) 其他壓力源；(七) 特殊注意項目；(八) 管理能力。

標題 4 基因檢測前心理衡鑑與心理諮商之結論

說明：

執行心理衡鑑與心理諮商後的結論可能有以下幾種：一、個案目前未明顯呈現不適合接受基因檢測與聽取結果之情形，建議可進行後續程序。二、個案目前未明顯呈現不適合接受基因檢測與聽取結果之情形，但需邀請其重要他人參與心理衡鑑與心理諮商，再考慮個案是否合適進行後續程序。三、個案在接受基因檢測與聽取結果上，需要再進行心理諮商，並再次心理衡鑑。四、根據個案呈現之情形，不建議在目前接受基因檢測與聽取結果。五、必要時建議轉介相關專業。

第三章 基因檢測前心理衡鑑與 心理諮商之臨床要點

鄭逸如 臨床心理師

壹、前言

現今時代基因資訊日益完整、迅速、可得，未來也可能繼續突破，這有助於提高警覺與準備，同時也可能帶來心理、家庭、人際、工作、學業、人生規劃等的衝擊，造成風險或傷害。個案準備接受檢測與聽取結果是複雜的心理歷程，臨床上需要評估個案的利弊得失，及其承受檢測結果與處理壓力的能力，以利協助個案在合適的目標、時機與準備下，自主決定是否安排基因檢測、擬定進行檢測與聽取結果的流程、協助檢測後的心理與生活適應。

貳、心理衡鑑及心理諮商在基因檢測中的重要性與助益

曾有研究針對亨丁頓舞蹈症（Huntington disease）基因檢測個案不僅提供檢測前醫療諮詢，也提供心理衡鑑及心理諮商，結果顯示所有個案對基因檢測過程都表示滿意，沒有個案發生像遭遇災難般的創傷反應。在筆者與所屬基因團隊的臨床經驗中，接受基因檢測前心理衡鑑與心理諮商的個案，有些是一次心理衡鑑及心理諮商後即確認可接受檢測；有些是經過數

次心理諮商協助以加強準備後再進行檢測；有些是邀請個案的重要他人共同心理諮商後再進行檢測；有些因檢測目標不合適或短期內難以改善準備狀態而暫不做檢測。完整的臨床程序，有助於提升個案面對基因檢測時的合適選擇與良好適應，降低風險（包括適應不良、引發或加重憂鬱、升高自傷或自殺的風險等），提高醫療品質與維護個案最高福祉。

基因檢測考驗以下四方的態度與作為，並且這四方面若有心理衡鑑與心理諮商的服務或參與，會有更高的效益與保障：

一、個案本身：想做檢測的動機與目的、基因疾病的相關經驗、面對壓力的反應與因應能力及效果。

二、要求個案做檢測的人：非個案本人卻要求個案做檢測的動機與目的為何，是否有權利與能力提此要求與做決定，與個案的關係性質與溝通效能。

三、醫療團隊、提供檢測的機構與人員：是否有完善規劃與嚴謹執行基因檢測前後的程序，包括評估個案是否合適做檢測，需做何準備或具備何種條件再做檢測，並提供適切建議或介入，協助個案降低風險、減緩壓力、加強準備、促進調適。

四、政府與立法機關：是否有相關的規定或法案，以要求及推動完整的基因檢測程序，維護國民福祉、提升醫療科技的最高價值、提高台灣的醫療國際水準。

參、心理衡鑑與心理諮商之臨床要點

筆者與所屬基因團隊根據基因檢測心理晤談、壓力管理模式與臨床經驗所設計之基因檢測前心理衡鑑與心理諮商共有二部分，第一部分為基因檢測相關，有四大項；第二部分為壓力與調適相關，有八大項。這十二大項可依序進行，也可彼此之間隨著晤談脈絡自然組合與連結而調整順序，以達順暢有效率。然而，有時可能會因個案之個別情形而影響晤談的複雜度與長度，例如個案自身的壓力狀態、罹病家人的人數、照顧罹病家人的情緒經驗。有些項目可視情況轉換晤談內容，例如個案已中年且有成年子女，可調整為詢問對子女而非本身結婚生育的想法。若是與個案的重要他人晤談，需針對其身份及與個案的關係調整晤談項目與內容。在晤談最後，需詢問個案是否有想提或想問但晤談中未提及的事情。

一、基因檢測相關

(一) 檢測的動機與對疾病及檢測的認識

1. 瞭解動機：

(1) 個案想做基因檢測的動機與目標，為何在這個時間點來就醫，這指引了晤談可能需特別聚焦的焦點。(2) 是自願還是被期待、要求甚至強迫來檢測，對檢測結果有何特別需求或擔心害怕，這需透過真誠信任的關係與晤談技巧協助個案自覺與說明真實情形。(3) 想做的計畫或改變，或想採取的行動，是否真需要基因檢測的結果。這不只協助判斷是否合乎現實，

也瞭解解決問題的能力。(4) 是否傾向將工作、學業、婚姻感情、人際或其他生活問題歸因於基因疾病或家庭。

2. 知識狀態：

(1) 個案對家族基因疾病的認識是直接觀察或照顧罹病家人，還是從其他家人聽聞而來。(2) 只觀察到罹病家人的哪一階段（無症狀期、早期、中期、晚期）或是看到全程，需要補足對哪些階段的瞭解。(3) 是否有搜尋閱讀相關且可靠的資料及大致的瞭解內容為何，或是比較不經選擇地大略查閱而不太能說得清楚。(4) 是否在沒有心理準備下被告知家族有基因疾病，知情後對自身與告知者的情緒反應為何。(5) 認為家族基因疾病的嚴重度。(6) 是否有針對本身的個別性衡量做基因檢測的利弊得失而非一般性的看法，以確認有助於解決問題。(7) 基因疾病的相關知識與實際考量是否大致足夠、正確、合乎現實。(8) 大致有哪方面的欠缺或誤解。

3. 認知情況：

(1) 知道家族有基因疾病有多久時間。(2) 知情時的年齡與心理社會發展階段。(3) 知道自己有基因疾病風險有多久時間。(4) 因應知情的費力程度。

（二）與家庭相關的基因疾病意義

1. 關於照顧：

(1) 罹病家人的發病年齡，有幾位家人確診或疑似罹病，

與個案的親屬關係為何。(2) 個案是否曾參與照顧罹病家人與照顧過幾位，其參與程度是偶爾協助、輪流或分工、或者辭去工作或提早退休全時間照顧。這不只代表個案有關此疾病的家庭經驗，也意涵其照顧負擔與相關情緒經驗，以及在情感涉入、接受基因檢測與聽取結果後適應不良的可能風險程度。(3) 若過度犧牲與投入到不尋常的狀態，需留意是否影響其人我界線（個案與罹病家人）；如果過於保持距離或甚至完全逃避，也同樣需留意。

2. 家人態度：

(1) 罹病家人與帶因家人面對基因疾病的態度、能力與適應情形。(2) 其他家人對罹病家人、基因疾病、基因檢測的情緒反應與態度。(3) 家庭對一般性健康、疾病、醫療的態度。

(三) 疾病認知

1. 風險知覺：

直覺認為自己的檢測結果會是陽性或陰性：(1) 假想若為陽性（不確定何時會發病），感受為何；若檢測結果如預感或相反，感受為何；對於與異性交往、結婚、生育的想法如何。(2) 假想若為陰性，感受為何；若檢測結果如預感或相反，感受為何。(3) 假想若檢測結果在邊緣因此無法完全確定，感受為何；對於與異性交往、結婚、生育的想法如何。

2. 對自己的心理覺察：

(1) 在進行此晤談前，對上述各項目的心理覺察程度。
(2) 其心理覺察程度在進行此晤談的過程中有無改善。(3) 是否對此晤談的提問、探索與討論感到威脅、苦惱、或避而不談。(4) 在面對此晤談的提問、探索與討論時，是否也主動思考如何因應得知檢測結果後的問題。

3. 在關係上的心理覺察：

(1) 伴侶或配偶對基因檢測的態度。(2) 伴侶或配偶對基因檢測之可能結果的因應準備。(3) 雙方關係如何因應基因檢測的結果以及個別與雙方的情緒反應。(4) 是否有雙方之外的社會支持，若有，是個案的、伴侶或配偶、或者是雙方共同的。

(四) 家庭的關係與影響

1. 與罹病及帶因家人之間的關係：

(1) 生活中的接觸程度。(2) 角色的執行良好程度（例如夫妻、親子）。(3) 關係的良好程度。

2. 受到血緣或家庭的影響：

(1) 個案可獨立做決定的程度。(2) 推測自己的檢測結果對家人的影響。(3) 推想自己對家人的檢測結果的感受。(4) 對於將自己的檢測結果告知家人的想法與決定。

3. 對失能與依賴的態度：

(1) 來自家族基因疾病的經驗。(2) 來自其他疾病的經驗。

二、壓力與調適相關

在這部分需針對基因疾病與日常生活壓力都進行心理衡鑑與諮商，後者雖與基因檢測無直接相關，但務必不可略過，這是個案過去因應壓力的能力與效果資料，也是評估個案面對基因檢測及聽取結果之準備度的重要參考。關於日常生活壓力，通常會瞭解個案過去曾遭遇的重大壓力為何、如何思考該事件、情緒如何、採取什麼解決方式、有無及運用哪些資源、因應的效果如何、目前除了基因檢測還有哪些壓力來源與如何面對等。以下所舉臨床現象是以基因檢測相關為主。

（一）認知思考

1. 認知思考：

是大腦運用其長期與短期記憶加上感官與邏輯運作對內外刺激所做的操作與結果，可包括認知模式（cognitive style）與認知評估（cognitive appraisal）。認知模式包括類化、簡化、極端化、絕對性、災難化、擴大、低估、抽象化、具體化、歸因模式、斷章取義、妄下結論等，且可能不只一種。認知模式會影響個案對客觀證據或資料所做的主觀解讀。認知評估是指個案比較其面對的問題或要求與擁有的內外資源之間的落差，以及賦予的解釋方向，評估結果可能是挑戰、威脅、擔憂、傷害、或失落，且可有二項或以上。

2. 臨床現象舉例：

基因檢測前的個案常見的認知模式，例如：如果是陽性，人生就不需要太拼；陰性可能只是現在技術還測不出來；沒有

人會願意照顧一個病只會繼續惡化的人。而評估結果則可能傾向威脅或擔憂，但也可能有個案認為是挑戰，這需綜合晤談各方面的資料做判斷。

3. 心理諮商重點：

協助個案觀察與自覺思考模式，建立與修正知識，把問題想清楚，信念明確又有彈性，能探索與創造意義。

（二）情緒調節

1. 情緒：

可能是面對壓力的正常反應，也可能是調適困難的表現。情緒調節包含情緒的內容、強度、調節模式、調節功能。(1) 情緒內容：主要為焦慮不安、悲傷憂鬱、生氣憤恨、懊惱後悔，也可能平靜。情緒可同時有多種。(2) 強度：輕微、中等、強烈、極端。(3) 調節模式：高度壓抑、輕微壓抑、輕微表達、高度表達。(4) 調節功能：明顯不合適且無助益、些微不合適且無助益、些微合適且有助益、明顯合適且有助益。

2. 臨床現象舉例：

基因檢測前的個案可能在毫無準備下被告知自己有風險，覺得被粗暴狠心地丟出訊息然後被拋下孤單面對，充滿憤怒與無助；也有陪同想做基因檢測之個案參與晤談的家人表示婚前不知道配偶家族有基因疾病，且對方知情卻未告知，致使其在不知情下結婚生育，後來得知時，已經生下個案，氣到想衝到

對方家翻桌揍人；另有個案在論及婚嫁前想做基因檢測，個案雖已知道家族有遺傳疾病多年，且同住與照顧罹病家人，對基因檢測雖感到不安，且與交往對象面臨溝通問題，但同時也平靜與開放。

3. 心理諮商重點：

協助個案提升對情緒的察覺、接納（包括單種情緒或多種情緒之間）、表達、紓解、解決。

（三）身心功能調節

1. 身心功能調節：

這會影響精神體力，但在一般的壓力管理中常未被賦予足夠的份量，在面對疾病時更容易被忽略，然而它很重要。當身心功能調節不良時，不只增加身體的痛苦，還會干擾思考、情緒、人際互動等；而若能儘量保持良好，不僅增加活力，還可促進思考、情緒、人際互動，提升注意力與應變力，有益強化整體健康。身心功能調節包括產生身心症狀的傾向、調節功能。
(1) 身心症狀傾向：極低、低、中、高、極高。(2) 調節功能：明顯不合適且無助益、些微不合適且無助益、些微合適且有助益、明顯合適且有助益。

2. 臨床現象舉例：

有些個案考慮做基因檢測之前，在預想未來可能遭遇的情況時，感到胸悶、呼吸不適、或頭暈等身心症狀。

3. 心理諮商重點：

覺察與調節身心症狀（如學習放鬆），平日維持良好作息，安排適度活動與運動，提升身心功能的適切與彈性（適度緊鬆），增進健康與活力。

（四）因應模式

1. 因應模式：

指的是能否認清問題、訂定目標與計畫、採取行動、確認效果、做修正、盡力達到原訂目標或替代目標。第一個面向是投入或逃離，前者是以現實情境為目標，面對情境並付出努力，這是比較有利於因應的策略；後者是未能面對現實，而從情境中逃避或退縮。逃離不見得完全不利於調適，有時可能會在某些階段暫時有保護作用，有助於漸進面對壓力。第二個面向是以問題或情緒為焦點，前者是針對問題本身，後者是針對因問題衍生的情緒。此外，也需評估個案是否本身即可因應，若需資源是否可得，若資源不可得，有何替代方法。

2. 臨床現象舉例：

個案在回顧自己因應壓力的習慣時，提到向來沈穩、不躁進，但這次一聽到家族裡有人驗出有遺傳疾病，自己不明所以地一心想要趕快驗驗看有沒有這個帶病的基因。另一位個案表示自己一直是個明快幹練的人，不知為何遇到驗基因的事情，百般猶豫，又想驗又不清楚將面對的是什麼狀況，因此反反覆覆。

3. 心理諮商重點：

若個案對基因檢測的因應同於平常，且做基因檢測有助於解決問題，這是理想狀態。若異於平常，但做基因檢測有助於解決問題，則需協助個案補足不熟悉或欠缺的準備。若同於平常但做基因檢測無益於解決問題，或異於平常且做基因檢測無益於解決問題，則需協助個案覺察並考慮暫緩或不進行基因檢測。

(五) 人際與環境資源

1. 人際與環境資源：

包括來自親密關係（如伴侶、配偶）、家人、朋友、同事、醫療專業人員、病友組織或團體、國家政府制度與補助、民間補助、國際援助等。這方面需要評估個案是否能從這些外在源頭增加資源、改善質與量，以及從個人內在突破使用資源的阻礙或減少不當使用。例如：(1) 是否獨自奮鬥、拒絕求助、認為有求於人有失顏面或會遭婉拒、歧視或嫌棄。以及當資源未對應到需求，無論是太過、不及或未對準，是否會嘗試溝通與改變。(2) 是否未能檢視與調整自己的因應、未考量人際間需尊重他人、忽視制度資源的公平正義，因而可能誤用或濫用，形成無益於己且不利於人的狀況。(3) 是否擔心未來若求助可能會損及尊嚴、權益與保障，因而可能會感到兩難或猶豫。

2. 臨床現象舉例：

有些個案在過去遭遇壓力時，擔心成為他人負擔或欠人情，選擇獨自面對，即使親友疑惑或關心，也避而不談。也有個案

想到未來若檢測結果為陽性，是否及何時告知任職公司主管或健康管理單位，擔憂若告知或許能獲得資源與關懷，但也可能被歧視、孤立、排斥或被解僱，感到困擾與猶豫。

3. 心理諮商重點：

因心理障礙而拒絕資源是需要調整的，以減輕負擔，進入社會支持網絡並獲得協助。晤談時個案若表示預期告知他人自己的基因疾病訊息會感到顧慮與兩難，可針對心理因素與現實情況先做初步模擬討論，若後續檢測結果確為陽性且數年後發病及惡化，未來則除了情緒與生活調適之外，也需做務實的問題解決及追蹤進展，盡力協助個案因應。

（六）其他壓力源

1. 壓力源性質：

個案在面對基因檢測的相關壓力源時，可能同時或即將有其他壓力源，性質包括重大生活事件、慢性壓力源、日常瑣事、系統性壓力源、創傷、無事件（未發生期待事件）等，這些壓力源可能與面臨基因檢測決定同時存在，也可能互相串連或影響。

2. 臨床現象舉例：

有的個案正經歷負向或正負向共存的壓力源例如：失業中、有重大經濟壓力如背負高額貸款、準備考研究所或執照考試、有升遷機會正在爭取中。個案也可能有正向事件，但這有時也會是壓力源，例如通過考試將入學或上任新工作、升遷新職級。

3. 心理諮商重點：

壓力源有多重作用，包括增加身心負荷、造成傷害或損失、或帶來成就與快樂、發展為令人興奮的挑戰。它可能是外在環境或自己所造成的既成事實，也可能是在未來遭遇到或主動創造的，但無論何種情況，正向或負向的壓力源有預料、預防與管控的機會，在心理諮商中是可做討論的項目，促進減少不必要的壓力源，創造正向的事件與經驗。

(七) 特殊注意項目

1. 憂鬱風險評估：

此部份主要是指憂鬱相關的風險評估，臨床上對於涉及個人與家庭重大健康訊息的基因檢測，必須謹慎瞭解個案與家人是否有這方面的病史，或者目睹或聽聞相關情景與受到影響，但晤談的脈絡與技巧需審慎，避免造成個案的壓力或感到被冒犯。包括：(1) 個案是否曾經有心理情緒困擾、憂鬱病史、自傷、自殺意念、自殺企圖，是否就醫與效果如何。(2) 是否有家人曾經有心理情緒困擾、憂鬱病史、自傷、自殺意念、自殺企圖，是否就醫與效果如何。若有，與個案的親屬關係為何；該位家人是否罹病或帶因，或不確定。

2. 臨床現象舉例：

晤談時瞭解這個項目是基於通常若未詢問，個案不會主動提及，但這是重要的。而在妥善技巧下，個案不會拒絕回答，而可能感到慎重與關懷，並主動多報告重要相關訊息。例如詢

問個人的部分，個案連帶提及有家人有憂鬱病史，或罹病家人發病後逐漸憂鬱，也有個案表示有家人嚴重憂鬱並自殺身亡，也有人目睹家人自傷或自殺未遂。

3. 心理諮商重點：

個案近期或過去是否有憂鬱、自傷或者自殺意念或企圖，是基因檢測前心理衡鑑與諮商很重要的部分，需瞭解並協助。若是眼見家人因病步入憂鬱，可能影響個案對基因檢測結果的調適，而目睹家人自殺未遂或成功，特別若是罹病家人，影響更大，需審慎評估與協助。

（八）管理能力

1. 壓力管理能力：

人們的生活多重壓力並存，受到影響與所做處理多面向，包括：衍生其他壓力源、創造正向事件需付出力氣、認知症狀、情緒困擾、身心症狀、問題未解、資源欠缺或不當使用、心理精神疾病。然而人們常習於運用熟悉或認為有效的方法，即使這些方法有時效果不佳甚至使問題惡化，這考驗的是個人是否具有監督管理壓力與因應的能力，並做改善。

2. 臨床現象舉例：

常有人說「我試過很多次了，沒有用！」如果每次用的方法都一樣，確實可能難有不同結果。例如辭職全時間照顧罹病父親的個案請手足代班幾小時，想與朋友聚餐，手足總說上班

無法請假，週末要加班或照顧孩子也不行，個案便打消念頭，但下一次再問又是被拒絕。

3. 心理諮商重點：

雖然家庭各有複雜困難的動力，但個案若能覺察自己的困境是完全因為手足的拒絕，還是自己也是原因，例如對照顧者責任的信念、對自身權益的堅定程度、設想解決做法的效能等。若能監督與自覺，進行壓力管理，就有可能找到不同方法，例如改由罹病父親出面請其他子女來照顧，也表示想念他們與孫子，或許是可嘗試的做法之一。若父親不願意，則是另一個也需要評估與處理的部分。

肆、基因檢測前心理衡鑑與心理諮商之結論

若參照前述第參節之臨床要點執行心理衡鑑與心理諮商，結論可能有以下幾種：一、個案目前未明顯呈現不適合接受基因檢測與聽取結果之情形，建議可進行後續程序。二、個案目前未明顯呈現不適合接受基因檢測與聽取結果之情形，但需邀請其重要他人參與心理衡鑑與心理諮商，建議邀請個案的重要他人參與心理衡鑑與心理諮商後，再考慮個案是否合適進行後續程序。三、個案在接受基因檢測與聽取結果上，需要再進行心理諮商，並再次心理衡鑑。四、根據個案呈現之情形，不建議在目前接受基因檢測與聽取結果。五、必要時建議轉介相關專業。

伍、結語

基因檢測爲人類的健康與生命帶來新希望，也帶來風險與挑戰，期待能普及提供個案所需的心理衡鑑與心理諮商，促進每位個案都能在評估與進行基因檢測的過程中獲得最佳醫療服務與最高福祉。

陸、參考文獻

- Dufrasne, S., Roy, M., Maria G., et al. (2011). Experience over fifteen years with a protocol for predictive testing for Huntington disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 102, 494–504.
- Soldan J., Street E., Gray J., Binedell J., & Harper P. S. (2000). Psychological Model for Presymptomatic Test Interviews: Lessons Learned from Huntington Disease. *J. of Genetic Counseling*, 9 (1), 15–31.
- 鄭逸如、呂碧鴻、陳秀蓉、李宇芬、吳英璋、陳慶餘。(2003)。壓力模式與壓力分析在家庭醫學部病人之應用：初探。台灣家庭醫學研究，1(1)，22–32。
- 鄭逸如：壓力與健康。(2022)。家庭醫學（第五版），487–500。

第四章 次世代定序的應用、侷限與臨床因應

《文章內容摘要》

標題 1 評估遺傳性疾病時須依照臨床表現選擇適合的基因檢查

說明：

臨床遺傳檢測的核心在「以最合適的檢測回答臨床問題」。Sanger 定序適合已高度懷疑單一基因疾病時的驗證；NGS 為高通量平台，常見策略包括 panel、WES 與 WGS。WES 適合廣泛篩查病因不明的疾病；WGS 則涵蓋全基因體，能偵測非編碼區與結構變異；長讀定序可跨越重複與複雜重組區域，逐步用於困難個案。臨床上應依病程、家族史與疑似變異型態，決定先以 panel / WES 篩檢，或直接進入 WGS / 長讀定序以一次看全貌。

標題 2 WES 有其偵測極限，陰性結果並不能完全排除基因疾病。應綜合考慮臨床表現及可能之診斷安排下一步基因檢測或其他檢測

說明：

WES 聚焦外顯子，因此對深部內含子造成的剪接異常、複雜結構重組（如倒位、易位）、高重複序列區與其他特定變異型態的偵測力有限；表觀遺傳改變（如甲基化異常）並非序列變動，亦非 WES 能直接捕捉。故 WES 陰性亦可能是技術與涵蓋度的限制，而非真正排除遺傳因素。理解這些盲點，有助於規劃後續以其他基因檢測來補強，避免錯失致病變異。

標題 3 再分析可把舊資料變成新診斷，可考慮定期或於新症狀出現時進行

說明：

對既有的 WES / WGS 原始資料進行再分析，可望將先前未確定致病性或基因 - 疾病關聯性之變異重新分類，找到病因。做法

包括：更新患者表現型與家族資訊、比對最新文獻與資料庫、導入新版生物資訊流程或分析模組等。臨床與實驗室需密切協作，可約每1至2年重新分析一次，以最新資料庫與工具重新檢視舊數據，或可額外帶來診斷增益。

標題 4 當臨床表現高度懷疑單基因疾病，且 WES 陰性時，可考慮安排 WGS 來偵測其他 WES 無法偵測之變異

說明：

當臨床上高度懷疑遺傳性疾病，考慮深層內含子變異、結構重組或需直接看到斷點時，可考慮安排 WGS；實證亦顯示在 WES 陰性的族群中，短讀 WGS 可再找出約8–10%的致病性變異。於特定情形或場域（如重症新生兒）甚至可將 WGS 作為一線或同時加入父母之定序，以時效與廣度一次捕捉多類變異；但同時需評估成本、人力與資料解讀資源。

標題 5 針對不確定意義之變異，可考慮功能性檢測或家族其他成員之驗證。懷疑特定基因或變異種類時可選擇特定之檢測

說明：

針對不確定意義之變異，當懷疑剪接變異或基因表現量等問題時，RNA 定序能進一步驗證異常轉錄與剪接；亦可能需要功能性檢驗或家族成員之檢驗，以支持或推翻致病性。此外，面對疑似拷貝數變異、重複序列擴增或甲基化 / 印記異常，應依臨床表現搭配 MLPA、染色體微陣列、STR 專一分析或甲基化檢測等工具，進一步做診斷。

第四章 次世代定序的應用、侷限與臨床因應

張聿民 醫師

一、定序技術簡介

臨床遺傳檢測技術經歷了數十年的發展，從傳統的 Sanger 定序（Sanger sequencing）到現今的次世代定序（Next-Generation Sequencing, NGS）、全外顯子定序（Whole Exome Sequencing, WES）、全基因體定序（Whole Genome Sequencing, WGS）以及長讀全基因體定序（Long-read whole genome sequencing），不斷推陳出新，更全面而完整。以下簡要介紹這些技術及其差異：

- **Sanger 定序 (Sanger sequencing)**：第一代定序技術，透過雙去氧核苷酸終止反應讀取 DNA 序列，**每次只能定序一小段 DNA**。Sanger 定序**準確度高**，**被廣泛用於驗證特定變異**，但效率較低且成本高，無法快速處理大範圍基因序列。傳統上針對單一基因或片段的遺傳檢測大多採用此方法。
- **次世代定序 (Next-generation sequencing, NGS)**：泛指第二代**高通量定序**技術。NGS 每次反應可產生數百萬條讀序（reads），極大提高了定序速度和範圍。透過

定序平台（如 Illumina）產生短讀序列（每條讀序長度約 100–300 bp），再將其比對至參考序列（Reference genome）。NGS 包含數百至千基因的**基因套組檢測（Panel sequencing）**、**全外顯子定序（Whole exome sequencing, WES）**及**全基因體定序（Whole genome sequencing, WGS）**，在臨床上帶來革命性進展。

- **全外顯子定序（WES）**：WES 是 NGS 的一種，透過探針捕獲全基因體中的外顯子區域（外顯子是一段能被轉錄並保留於成熟 mRNA 中的 DNA 序列，負責編碼蛋白質的胺基酸序列，是基因中最直接決定蛋白質結構與功能的部分。外顯子佔基因組不到 2% 但包含約 85% 的已知致病變異）。WES 專注於外顯子，大幅降低定序成本和資料量，因此常用於不明原因的遺傳疾病診斷。WES 的診斷率依患者族群、不同器官系統、疾病而異，約在 30–50% 上下。
- **全基因體定序（WGS）**：WGS 直接定序**全部基因體 DNA**，因此涵蓋**所有外顯子與內含子序列**。因此 WGS 能夠發現 WES 難以捕捉的非編碼區變異（例如深度內含子變異）以及部分結構變異。研究顯示，在 WES 未找到致病變異的患者中，WGS 可以額外提供約 5–15% 的診斷率。然而 WGS 的成本較昂貴、資料分析更複雜，且可能產生更多不確定意義之變異，為臨床解讀帶來挑戰。此外，WGS 在部分重複序列或高度同源區域的定序表現，亦存在限制。

- **第三代定序 / 長讀定序 (Long-read sequencing)** : 第三代定序技術 (如 PacBio 和 Oxford Nanopore) 能產生**超長讀序 (數千至數百萬鹼基不等)** , 因此稱為長讀定序。PacBio 高精度模式可產生平均長度 10–20kb 且準確率達 99.8% 的讀序 ; Oxford Nanopore 技術甚至可讀取 2Mb 的超長分子。長讀定序因其讀序長 , 能夠跨越大片段重複和結構重組區域 , 使其可**一次檢測多種類型的變異** , 包括單核苷酸變異 (Single nucleotide variant, SNV)、小型插入 / 缺失 (Insertion / deletion, INDEL)、複雜結構變異 (如大型缺失、倒位等)、串聯重複擴增 (Tandem repeats) , 甚至甲基化變化 (Methylation) , 同時還可提供單倍型相位資訊 (Haplotype phasing) 。目前長讀定序技術逐步應用於困難案例的診斷 , 然而其設備和成本因素使之尚未成為常規的檢測。

二、WES 的診斷率與常見限制

全外顯子定序 (WES) 大幅提高了未知單基因疾病的診斷率 , 但仍有相當比例患者在 WES 檢測後沒有找到明確致病變異。大型研究顯示 WES 的總體診斷率約在 30–50% , 也就是仍有超過一半患者得不到基因診斷。造成 WES 陰性的原因 , 除了可能病因非遺傳或屬多因子疾病外 , 主要是在於 WES 本身的技術限制及不確定意義之變異的判讀 , 使某些致病變異無法被可靠地偵測。

首先 , WES 只針對外顯子區進行捕獲定序 , 因此部分致病變異若位於外顯子以外的區域將被漏掉。例如 :

- 深部內含子變異（Deep intron variants）：WES 通常僅涵蓋外顯子及靠近外顯子邊界的剪接區域（splice site），無法偵測內含子深處的變異。這些變異可能創造新的剪接位點或影響基因表達，導致疾病，但 WES 難以捕捉。
- 粒線體 DNA 變異：常規 WES 方案針對核基因組設計，不一定會加入粒線體基因組之探針。在檢驗時應確認送檢之 WES 方案是否能夠涵蓋粒線體 DNA 之變異。

其次，WES 利用短讀之定序方式，在辨識大型或複雜變異方面也有限制：

- 拷貝數變異（Copy number variant, CNV）：包括大片段缺失或重複。WES 主要偵測點突變和短片段 INDEL，對數百 bp 以上的大片段缺失 / 重複靈敏度較低。雖然可以藉由讀序深度及其他生物資訊學之方法推測拷貝數變異，但 WES 的非均一覆蓋度使偵測可靠性受限。一些專門的計算工具可從 WES 資料中推論 CNV，但仍可能遺漏部分 CNV。
- 染色體結構重組（Structural rearrangement）：包括易位（Translocation）、倒位（Inversion）等重組類型。這些結構變異往往不改變核苷酸序列拷貝數，因此 WES 較無法偵測，需靠傳統核型分析（Karyotyping）、WGS 或長讀定序才能識別此類重組。這類結構變異可能破壞基因但難以由 WES 直接檢出。

- 高重複序列區（Highly repetitive region）：短串聯重複（Short tandem repeat）擴增是許多神經遺傳疾病的成因，例如費瑞德利希共濟失調、強直性肌營養不良、脊髓小腦共濟失調、亨廷頓舞蹈症及脆性 X 症候群等皆由特定基因的重複序列異常擴增引起。WES 的短讀序列無法可靠地對齊超長的重複序列區域，因而無法偵測 STR 擴增。這類變異通常需要專門的 PCR 或南方墨點法檢測；近期長讀定序也展現出解析重複序列的能力。
- 偽基因（Pseudogene）干擾：人類基因組存在許多偽基因（基因的非功能性拷貝），其序列高度近似真實基因，但沒有功能或只有非常小的基因功能。短讀定序可能將定序的序列錯誤比對至偽基因而無法判讀。例如一些代謝疾病相關基因具有高度同源的偽基因拷貝（如先天性腎上腺增生症 Congenital adrenal hyperplasia 之 CYP21A2 基因及其偽基因 CYP21A1P），WES 可能難以判讀，需要特殊實驗設計去區分。
- 表觀遺傳變化：DNA 甲基化異常等表觀遺傳改變不涉及 DNA 序列改變，WES 無法直接檢測。某些疾病（如印記疾病、基因啟動子甲基化異常）可能需要透過甲基化專一分析才能診斷。

綜上所述，WES 雖然是強大的廣泛性檢測工具，但其覆蓋範圍和變異偵測類型皆有侷限。換言之，「WES 陰性」的病例中，有相當一部分可能並非真的沒有致病變異，而是變異存在

於 WES 目前無法偵測的區域或形式。理解這些侷限性，有助於臨床醫師在面對 WES 陰性結果時進一步思考後續的檢測策略。

三、WES 陰性結果的後續策略

當患者的 WES 結果為陰性（未找到明確致病變異）時，並不代表診斷之路就此結束。若仍然懷疑單基因疾病，便可能需要換一種角度或技術來尋找答案。以下是數種提升診斷率的後續策略：

1. 資料再分析（Re-analysis）

基因檢測領域知識不斷更新，對同一組 WES 或 WGS 資料，隨著時間推移可能會有新的判讀。定期對原始資料進行再分析是一項關鍵策略。再分析可能著眼幾個方向：

- **臨床資訊更新**：患者的臨床表現可能隨時間演變，新的症狀有時提供關鍵線索。重新檢視 WES 資料時，結合更新的表現型資訊，可在資料中重新篩選與新症狀相關的變異。若家庭中出現新病例或得到更多親屬的健康資訊，亦可能協助將分析著重特定的遺傳模式。
- **資料庫進展**：隨著文獻報導增加，某些先前未知的致病基因被識別，或原本列為不確定意義之變異（Variant of uncertain significance）被重新分類。因此每隔一段時間（例如每1-2年）檢索文獻，將患者的資料與最新的基因-疾病關聯比對，有機會找到新診斷。研究顯示，對 WES

資料的定期再分析可額外增加5–26%的診斷率；對 WGS 資料再分析則可增加約4–11%，其中多數之新診斷來自新致病基因的發現。也就是說，患者第一次 WES 或 WGS 可能因「致病基因尚未被科學界確認」而陰性，但若干年後該基因被證實與疾病相關，之前不確定意義的變異可能變為陽性結果。

- **新技術與流程：**實驗室可能推出新版本的 WES 試劑、更新生物資訊分析流程或加入 CNV 偵測等功能。新的分析方式可能挖掘出舊數據中被忽略的變異。因此將原始定序數據用最新方法重新分析，也是提高診斷率的方法之一。

值得強調的是，再分析需要有效的臨床 – 實驗室合作：**臨床醫師應適時提供患者的新表現和資訊，而實驗室遺傳專家則需關注資料庫和技術的進步。**許多臨床指南建議對未確診的 WES 案例每隔1–2年進行一次系統性再評估。

2. 全基因體定序 (Whole Genome Sequencing) : 短讀或長讀定序

如前述，WGS 相對 WES 覆蓋更全面，是當 WES 找不帶致病變異後常考慮的選項。尤其當懷疑深層內含子變異、結構變異等變異時，WGS 能提供更好的覆蓋及偵測。WGS 也更有機會直接讀到變異的斷點，例如直接定序穿越缺失 / 插入的兩側，或發現染色體易位或倒位的交界。有研究統計，在先前 WES 未診斷的患者中，大約有4%可透過短讀長 WGS 找到致病的結構性

變異。另一項2024年的研究也指出，在由 WGS 確診的案例中，有 28% 是 WES 無法發現而需靠 WGS 才確定的。因此，對 WES 結果為陰性且高度懷疑遺傳疾病的患者，進一步進行 WGS 是合理的選擇。然而需要注意的是，WGS 偵測的變異可能更多，造成更繁重的判讀負擔，且會有大量不確定意義的變異（VUS），需要後續家族成員的檢測或是變異點位的功能性檢測。

3.RNA 定序（轉錄體分析）

DNA 定序提供的是基因體層面的資訊，但許多變異的實際影響需要在 RNA 層面才能看出。因此在 WES 沒有找到致病變異時，引入轉錄體學分析可以提供功能層面的線索。RNA 定序（RNA sequencing, RNA-seq）透過分析患者組織的 mRNA 表現，可發現剪接異常、表達量異常以及等位基因特異性表達等現象。對於 WES 已找到單一隱性變異的個案，RNA 定序亦可能協助找到另一等位基因的隱藏變異（例如影響剪接的深層內含子變異），或幫助釐清不確定意義變異的功能影響。研究證據顯示，若對患病組織進行 RNA 定序，診斷率可達約 34%；即便使用非主要病變組織（如血液或皮膚成纖維細胞），也有約 8–15% 的額外診斷率。RNA-seq 的關鍵在於選擇適當的組織：理想情況下應取患者受疾病影響的組織，但許多情況下受限於侵入性取得困難，只能退而求其次使用血液或皮膚等替代組織。即便如此，RNA 分析仍提供了 WES 無法涵蓋的基因表現層面資訊，在 WES 陰性時應視為重要的後續工具之一。

4. 其他目標性檢測

根據患者的表現型和懷疑的致病機制，WES 陰性後可考慮一些特殊檢測：

- **短串聯重複（STR）擴增分析**：若懷疑疾病由特定基因的重複序列擴增引起（如肌強直失養症的 DMPK 基因 CTG 重複、脆性 X 的 FMR1 基因 CGG 重複），需使用 PCR 或南方墨點等專一方法檢測，或考慮長讀定序。
- **甲基化與表觀遺傳檢測**：針對有基因印記疾病（如普瑞德威利症、天使木偶症候群）或表觀調控異常的疾病，可進行 DNA 甲基化定量分析來尋求診斷。
- **特定基因 / 區域深度定序**：有時根據臨床線索，懷疑某基因存在低比例鑲嵌型變異（mosaicism），可採用目標區域超深度定序等方法來提高偵測靈敏度。

綜合以上策略，文獻報告顯示透過多管齊下的方式，在 WES 找不到致病變異的患者中可大幅提升診斷率。因此，面對陰性的 WES 結果，臨床團隊應保持積極態度，靈活運用各種後續工具，追求最後的診斷答案。

四、結語與建議：選擇適合的檢測方法

次世代定序技術極大地促進了臨床遺傳診斷，但各種定序方法各有其適用範圍與限制。作為臨床醫師或遺傳諮詢師，在為患者選擇基因檢測方案時，需要綜合考量臨床線索、疑似疾

病類型、可能的致病變異特性、以及成本與時效等因素。以下提供幾點建議：

- 目標性檢測 vs. 全面性檢測：如果患者的臨床表現和家族史強烈指向某一單一基因或少數幾個基因的已知疾病（例如典型表現的家族性乳癌 BRCA1/2 突變），Sanger 定序或小型基因 panel 檢測可能更爲經濟快速。相反，對疑似罕見單基因疾病但候選基因不明的患者，WES 通常是一線檢測方案，因其在成本、範圍和解析度之間提供了良好平衡。
- WES vs. WGS：當初步 WES 未能確診，而仍高度懷疑遺傳疾病時，全基因體定序值得考慮。WGS 相對 WES 可偵測更多類型的變異（如內含子深處變異、結構重組、擴增 / 缺失等），因此在懷疑存在這些變異時，WGS 能提高確診機率。目前一些中心在特定情境下會將 WGS 作爲一線診斷工具，例如新生兒加護病房中的重症病患等，因爲 WGS 有潛力一次找出較多可能的致病變異。然而需考慮資源或資料解讀能力的限制。
- 結合多種技術：有時多種方法的互補是達成診斷的關鍵。例如，在 WES 或 WGS 找出 VUS 時，可透過 RNA 定序驗證其功能影響；在發現疑似 CNV 時，可輔以 MLPA 或染色體微陣列確認。
- 與患者 / 家屬溝通預期：最後，務必在檢測前向患者與

家屬解釋各種方案的優勢、限制與可能結果。例如說明 WES 有約三分之一的機率找出答案，但也有可能得到不確定結果或沒找到；強調陰性結果不代表否定遺傳因素，而可能需要進一步的分析。對於高階檢測（如 WGS 或長讀定序）的選擇，也要討論其額外收益與成本。良好的溝通將有助於患者配合長期診斷過程，並對可能的反覆分析有所心理準備。

總而言之，在次世代定序時代，需要整合臨床資訊與基因檢驗技術才能拼出全貌。我們需要了解每種基因檢測技術的優勢和侷限，善用其長處並補強其盲點。面對 NGS 的陷阱與挑戰，臨床工作者應保持動態的思維，適時調整策略，如此才能為病人找出正確的基因診斷。

五、參考文獻

- Retterer, K., Jussola, J., Cho, M. T., et al. (2016). Clinical application of whole-exome sequencing across clinical indications. *Genetics in Medicine*, 18(7), 696–704. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.148>
- Wright, C. F., Fitzgerald, T. W., Jones, W. D., et al. (2018). Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nature Reviews Genetics*, 19(5), 253–268. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.116>
- Marwaha, S., Knowles, J. W., & Ashley, E. A. (2022). A guide for the diagnosis of rare and undiagnosed disease: beyond the exome. *Genome Medicine*, 14(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01026-w>
- Wojcik, M. H., Lemire, G., & Beggs, A. H., et al. (2024). *Genome*

sequencing for diagnosing rare diseases. *New England Journal of Medicine*, 390(21), 1985–1997. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314761>

- Lee, H., Huang, A. Y., Wang, L.-K., et al. (2020). Diagnostic utility of transcriptome sequencing for rare Mendelian diseases. *Genetics in Medicine*, 22(3), 490–499. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0672-1>
- Cummings, B. B., Marshall, J. L., Tukiainen, T., et al. (2017). Improving genetic diagnosis in Mendelian disease with transcriptome sequencing. *Science Translational Medicine*, 9(386), eaal5209. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal5209>

第五章 遺傳癌症基因諮詢： 從臨床案例到家族性的照護策略 《文章內容摘要》

標題 1 癌症遺傳型態（Genetic patterns）說明

說明：

癌症的遺傳機轉可分為三種類型：首先是單基因顯性遺傳，例如 BRCA1/2 或 Lynch syndrome，屬於自體染色體顯性遺傳，只要攜帶其中一個突變基因，就會顯著增加罹癌風險，而子女各有 50% 的機率遺傳此突變；其次是隱性遺傳，必須在同一基因的兩個對偶基因皆帶有突變時，才會提升癌症相關的風險；最後是多基因與環境交互作用，意指多種基因變異與生活型態及環境因素（如飲食、吸菸、飲酒、肥胖等）共同作用，影響癌症的發生，屬於較為複雜的遺傳模式。

標題 2 BRCA1/BRCA2 癌症風險（Cancer Risk）評估

說明：

乳癌的發生常與 BRCA1/2 基因突變有關。BRCA1 攜帶者女性乳癌風險約 60–72%、卵巢癌 39–58%、20 年內對側乳癌 30–40%；男性乳癌約 0.2–1.2%、攝護腺癌 7–26%、胰臟癌小於 5%。BRCA2 攜帶者女性乳癌風險 55–69%、卵巢癌 13–29%、20 年內對側乳癌 25%；男性乳癌 1.8–7.1%、攝護腺癌 19–61%、胰臟癌 5–10%。因此，BRCA1/2 突變顯著增加多種癌症風險，基因檢測與早期監測極為重要。

標題 3 癌症遺傳未成年檢測（Genetic testing in minors）考量

說明：

一般不建議 18 歲以下未成年者進行 BRCA1/2 或其他成人期癌症基因檢測，因臨床介入多於成年後才開始，過早檢測無實質效

益且可能引發焦慮。唯若家族帶有 TP53 (Li-Fraumeni 症候群) 或 RET (MEN2) 等幼年期發病基因，則可視風險與臨床需要提前檢測。

標題 4 癌症遺傳生殖選擇

說明：

若個案帶有 BRCA 基因突變，建議轉介至生殖醫學專科進行諮詢，討論生育選項，如體外受精 (IVF)、卵子或胚胎冷凍保存、著床前遺傳檢測 (PGT)、代理孕母與收養等。部分國家會採用 IVF 結合 PGT，以避免將突變基因遺傳給下一代，但此作法在國際間尚無一致共識，且涉及倫理與法律爭議，須謹慎評估。

標題 5 癌症遺傳篩選、監測與降低風險的選擇

說明：

對於 BRCA 基因突變帶因者，其篩檢與監測策略需依性別、年齡及家族病史個別化規劃。女性自 18 歲起應定期進行乳房自我檢查，25 歲後每 6–12 個月接受臨床乳房檢查，並可考慮每年乳房磁振造影 (MRI)；依風險與意願可採藥物預防或預防性雙側乳房切除術 (RRM)。針對卵巢癌，建議 BRCA1 攜帶者於 35–40 歲、BRCA2 攜帶者於 40–45 歲且完成生育後考慮預防性輸卵管卵巢切除術 (RRSO)，以降低乳癌與卵巢癌風險，並應評估對骨骼、心血管、心理及生活品質等影響，術前宜進行更年期管理與荷爾蒙替代療法 (HRT) 諮詢。男性則建議自 35 歲起進行乳房自我檢查與每年臨床檢查，40 歲後可考慮攝護腺特異抗原 (PSA) 篩檢，特別是 BRCA2 攜帶者；50 歲後可依個人與家族病史評估是否進行胰臟癌監測，如磁振造影或內視鏡超音波。

第五章 遺傳癌症基因諮詢： 從臨床案例到家族性的照護策略

林鵬展 醫師

摘要

遺傳癌症基因諮詢（Genetic counseling for hereditary cancer）在精準醫療時代中具有重要地位，特別是在乳癌、卵巢癌及大腸直腸癌等多基因相關腫瘤的臨床照護上。本文以一位帶有 BRCA1 c.5095C>T（p.Arg1699Trp）基因突變的三陰性乳癌患者為案例，全面探討遺傳基因諮詢在臨床上的應用。內容涵蓋基因諮詢十大內容的核心包括遺傳基本知識、基因檢測、如何進行檢測結果的臨床解讀。同時，針對病人常見問題，例如癌症風險評估、監測與降低風險的策略（如乳房磁振造影、預防性輸卵管卵巢切除術）、以及治療決策中標靶藥物（如 PARP 抑制劑）的角色，提出具體說明，並進一步延伸至家族層面的級聯式檢測（Cascade testing），協助高風險親屬及早接受基因諮詢與篩檢。本文同時關注生殖與倫理議題，包括胚胎著床前基因診斷（PGT）、未成年族群檢測的適當性，以及與保險制度及隱私保護相關的挑戰。最後，文章提供標準化回答的教學評估指標，作為臨床與教學的實用工具。透過將複雜的基因資訊以清楚易懂的方式傳達，醫療團隊能更有效協助病人與家屬做出符合醫學證據，並兼顧個人價值與臨床需求的知情決策。

關鍵詞 | BRCA1/2 基因突變、遺傳癌症、基因諮詢、PARP 抑制劑、生殖倫理、級聯式檢測

一、前言：為何需要「遺傳癌症基因諮詢」

癌症為全球主要死因之一，其中約5%至10%的癌症與遺傳因素密切相關。與偶發性癌症不同，遺傳性癌症具有明顯的家族遺傳特徵與高風險性。帶有單一基因致病突變的民衆，其罹癌風險遠高於一般族群，且常在較年輕時即發病。這些基因突變可透過染色體遺傳傳給子女，亦可能存在於其他家族成員之中，進一步影響整個家族的健康。遺傳性癌症的診斷與管理不應僅聚焦於個別病人的治療，而需著眼於全家族的疾病預防與風險控管。遺傳諮詢的核心價值，在於建立有效的醫病與家屬溝通橋樑，將複雜的基因資訊轉化為可理解、可行動的健康知識。若缺乏專業的遺傳諮詢師或醫療人員以清楚易懂的方式說明，病人常難以正確理解檢測結果，易產生焦慮或做出不當醫療決策。因此，遺傳癌症基因諮詢並非僅是「解釋一份檢測報告」，而是一個兼顧醫學、心理與倫理面向的全人、全程照護過程。本文以一位 BRCA1 基因突變的三陰性乳癌患者為例，系統性探討遺傳基因諮詢的臨床應用與實務策略。

二、哪些人可能具有遺傳性癌症風險（警訊 Red Flag）

考慮進行遺傳性乳癌與卵巢癌症候群檢測的情況

（一）具有個人癌症病史者

- 50歲以前診斷之乳癌
- 60歲以前診斷之三陰性乳癌（triple-negative breast cancer, TNBC）

- 男性乳癌
- 同一個人出現兩個原發乳癌
- 同一個人同時有乳癌與胰臟癌或胃癌
- 高風險家族史，定義如下任何一項：
 - * 至少一位近親者罹患 ≤ 50 歲的乳癌
 - * 至少一位近親者罹患侵襲性卵巢癌
 - * 至少兩位近親者罹患乳癌和 / 或胰臟癌
 - * 具有阿什肯納茲猶太人（Ashkenazi Jewish）血統

（二）無個人癌症病史者

有一位近親者具以下任一情況：

- 已知帶有與癌症相關的致病基因突變
- 同一人出現兩個或以上之乳癌原發腫瘤
- 卵巢癌
- 男性乳癌
- 兩位或以上近親者罹患乳癌和 / 或胰臟癌

這些情況多與遺傳基因變異相關，及早評估有助擬定更精準的預防與治療策略。

三、遺傳性乳癌案例報告

1. 病人基本資料

A 女士，現年47歲，因乳癌接受基因檢測後，結果顯示帶有 BRCA1 致病性變異（c.5095C>T,p.Arg1699Trp），由腫瘤科醫師轉介至遺傳基因諮詢門診。初次諮詢時，A 女士顯得略為焦慮，主要因對基因與遺傳性癌症的概念尚不熟悉。然而，她態度開放、配合度高，並展現出願意了解自身健康狀況的積極態度。

2. 疾病史

A 女士近期被診斷為左側乳房第二期 B（Stage IIB, T2N1）乳癌，病理檢驗顯示為三陰性乳癌（Triple-negative breast cancer, TNBC）。目前治療計畫為接受新輔助性化學治療，並於療程結束後再評估是否適合進行乳房保留手術。

3. 主訴與關切議題

A 女士最關切的議題包括：

1. 如何正確理解此次基因檢測結果
2. 基因突變是否會影響治療反應、手術方式選擇及未來復發風險
3. 此基因突變的臨床意義及未來癌症風險評估
4. 對家人，特別是子女，可能帶來的遺傳與健康影響

四、遺傳乳癌或大腸直腸癌諮詢十大內容

1. 家族病史（Family history）評估

家族病史的詳細收集是遺傳風險評估的基礎。詢問家族病史的主要目的在於判斷個案是否具「遺傳性家族癌症」的特徵，並據以決定基因檢測的優先順序與策略。

建議進行 BRCA 基因檢測的對象包括：

- 家族中有乳癌發病年齡 ≤ 50 歲者
- 男性乳癌患者
- 卵巢癌或胰臟癌患者
- 屬於轉移性或高風險等級之前列腺癌個案
- 同一家族中有三位以上乳癌或前列腺癌病例者

若依據預測模型（如 Tyrer–Cuzick 模型、BRCAPro、CanRisk 等）推估個案的 BRCA1/2 致病性變異機率超過 5%，亦應考慮進一步檢測。通常建議先由家族中已罹癌的成員接受基因檢測，因這樣最能有效確認家族中是否存在致病性突變，並為其他成員的後續檢測、風險評估及預防性管理提供明確依據。

2. 遺傳型態（Genetic patterns）說明

遺傳型態可大致分為三類：

- 單基因顯性遺傳：例如 BRCA1/2 及 Lynch syndrome，屬於自體染色體顯性遺傳，只要攜帶一個突變基因，即可顯著增加罹癌風險，且子女各有 50% 的機率遺傳。
- 隱性遺傳：須在同一基因的兩個對偶基因皆帶有突變時，才會導致癌症相關風險增加。
- 多基因與環境交互作用：多種基因變異與生活型態及環境因素(如飲食、吸菸、飲酒、肥胖)共同影響癌症的發生，屬於較為複雜的遺傳模式。

3. 癌症風險 (Cancer Risk) 評估

乳癌的發生常與特定基因突變相關，其中以 BRCA1/2 基因突變最具代表性。

BRCA1 致病性變異攜帶者：

- 女性乳癌風險約 60–72%
- 卵巢癌約 39–58%
- 20 年內發生對側乳癌的機率約 30–40%
- 男性乳癌風險約 0.2–1.2%
- 攝護腺癌約 7–26%
- 胰臟癌小於 5% (若具家族病史則風險更高)

BRCA2 致病性變異攜帶者：

- 女性乳癌風險約 55–69%
- 卵巢癌約 13–29%
- 20 年內對側乳癌約 25%
- 男性乳癌風險約 1.8–7.1%
- 攝護腺癌約 19–61%
- 胰臟癌約 5–10%

這些數據顯示 BRCA1/2 攜帶者的癌症風險顯著高於一般族群，需依據基因型別進行個別化監測與預防策略。

4. 基因檢測方式選擇 (Genetic testing strategies)

癌症相關的基因檢測策略會依個案需求與家族病史而異，主要分為以下三類：

- 單一基因檢測 (Single-gene testing)：當家族中已知存在特定致病突變時，針對該基因 (如 BRCA1/2) 進行檢測是最有效率的方法，特別適用於具有明顯乳癌或卵巢癌家族史者。
- 多基因套組檢測 (Multi-gene panel)：可同時分析多個癌症相關基因 (如 BRCA1/2、PALB2、TP53)，亦涵蓋

Lynch syndrome 相關基因。目前為臨床上最常使用且應用價值最高的策略。

- 全外顯子定序 / 全基因體定序 (WES / WGS)：具最廣的檢測範圍，適用於研究或疑難病例，但因資料量龐大、解讀困難，且易出現大量「意義未明變異 (VUS, Variant of uncertain significance)」結果，需更專業的後續分析與遺傳諮詢。

5. 家族基因檢測 (Family genetic testing) 策略

在家族性癌症的基因檢測中，應優先確認家族中已罹癌成員是否曾接受過基因檢測。若尚無相關檢測資料，建議由罹癌者的直系親屬先行接受檢測，以釐清疾病是否與遺傳因素相關。

此策略不僅能提升檢測的準確性與效益，也可避免家屬進行不必要或重複的檢測，減少心理壓力與經濟負擔，並為後續家族風險評估與預防提供明確依據。

6. 未成年檢測 (Genetic testing in minors) 考量

一般而言，不建議 18 歲以下的未成年者接受 BRCA1/2 或其他成人期發病癌症相關基因的檢測，因為臨床上相關的預防與篩檢措施通常需至成年後才開始介入，過早檢測缺乏實際臨床效益，反而可能造成不必要的焦慮與心理負擔。

然而，若家族中涉及幼年即可能發病的癌症相關基因變異，例如 TP53 (Li-Fraumeni 症候群) 或 RET (多發性內分泌腫瘤

第二型，MEN2)，則可視臨床狀況與家族風險考量，在未成年階段即進行檢測，以利及早制定監測與治療策略。

7. 基因檢測結果判讀 (Interpretation of genetic test results)

基因檢測的結果可依臨床意義與分子證據分為以下幾種類型：

- **陰性結果 (Negative result)**：真陰性 (True negative)：家族中已知存在致病性突變，但受檢者未帶有該突變，其癌症風險可視為與一般族群相同。無資訊陰性 (Uninformative negative)：家族中未發現已知致病突變，因此陰性結果無法完全排除遺傳風險，僅代表以現有技術未檢出相關變異，仍須依家族史與臨床評估持續監測。
- **陽性結果 (Pathogenic / Likely pathogenic)**：檢出已確認或高度懷疑為致病的基因變異，會顯著增加癌症風險。例如 BRCA1/2 突變可大幅提升乳癌與卵巢癌的發生率。
- **意義未明變異 (VUS)**：此類變異目前尚無充分證據判定是否與疾病相關，不可作為臨床治療或預防決策依據，需隨研究更新持續追蹤。
- **良性或可能良性變異 (Benign / Likely benign)**：屬於常見的基因多型性變化，與疾病無關，不會增加癌症風險。

8. 病人帶有致病性變異對親屬的意義

當病人被確認帶有致病性基因變異時，對其家族成員具有重要的臨床與預防意義，需進行所謂的級聯式檢測。若受檢者

帶有突變，其父母、子女及手足各有約50%的機率攜帶相同的致病性變異；其他較遠親屬的風險則會隨血緣關係疏遠而逐漸降低。臨床上，醫療團隊應主動協助釐清整個家族的遺傳風險，並依結果為不同層級的家屬規劃合適的監測與預防策略，以便及早發現病變、進行適當介入，從而有效降低癌症風險並提升家族整體健康管理。

9. 篩選、監測與降低風險的選擇

對於 BRCA 基因突變帶因者，篩檢與監測策略需依性別、年齡及家族病史量身制定：

女性：

- 自 18 歲起應開始定期進行乳房自我檢查
- 25 歲後建議每 6–12 個月接受臨床乳房檢查，並考慮每年進行乳房磁共振造影
- 除了監測外，可依個人風險與意願考慮藥物預防，或選擇預防性雙側乳房切除術（RRM）以降低乳癌風險
- 針對卵巢癌風險，BRCA1 攜帶者建議於 35–40 歲，BRCA2 攜帶者建議於 40–45 歲且完成生育後，考慮接受預防性輸卵管卵巢切除術（RSO），可顯著降低卵巢癌與乳癌的發生率與死亡率，但仍須依家族中癌症發生年齡做個別化考量

- 若病人選擇進行預防性切除術，應同時評估其對骨骼健康、心血管功能、心理狀態、神經系統、性功能與生活品質等面向之影響，並建議於術前進行更年期管理諮詢，內容可包括更年期症狀評估與荷爾蒙替代療法（HRT）之討論

男性：

- 自35歲起建議定期乳房自我檢查，並每年接受臨床乳房檢查
- 40歲後可考慮進行攝護腺特異抗原（PSA）篩檢，特別是BRCA2攜帶者，其風險顯著高於一般男性
- 50歲後可依個人與家族病史考量是否進行胰臟癌監測（如磁共振造影與內視鏡超音波），尤其在家族中已有胰臟癌病例者

這些措施的目標在於透過早期偵測與風險降低策略，達到預防或延緩癌症發生、提高整體存活率的目的。

10. 基因檢測與治療策略

BRCA 基因檢測不僅能用於癌症風險評估，也在臨床治療策略中扮演關鍵角色。對於帶有BRCA1/2或其他DNA修復相關基因突變的患者，研究顯示可從PARP抑制劑（如Olaparib）中獲益，該藥物已廣泛應用於卵巢癌、乳癌、胰臟癌及攝護腺癌等治療中。

另一方面，特定腫瘤組織的基因特徵亦能指引標靶或免疫治療方向，例如 HER2 基因擴增可使用 HER2 標靶治療，而微衛星不穩定 (MSI-H / dMMR) 腫瘤則適合採用免疫檢查點抑制劑。

若檢測結果顯示為遺傳性致病基因突變，醫療團隊亦可能建議預防性切除手術以降低未來罹癌風險，或在現有腫瘤治療中採取更積極與個別化的策略，以提升治療效果與長期預後。

五、生殖與倫理議題探討

1. 生殖選擇

若個案帶有 BRCA 基因突變，建議轉介至生殖醫學專科諮詢，以討論可能的生育選項，包括體外受精、卵子 / 胚胎冷凍保存、著床前遺傳檢測、代理孕母與收養等。部分國家的醫療機構會考慮透過體外受精 (IVF) 結合胚胎著床前基因檢測 (PGT)，以避免將基因突變傳遞給下一代。

然而，此做法目前在國際間尚未有明確共識，且存在諸多倫理與法律爭議，因此必須審慎評估。

2. 未成年人檢測

對於未成年人 (18 歲以下)，一般不建議在此階段接受 BRCA 基因檢測。原因在於兒童與青少年時期通常尚未發病，即使得知帶有基因變異，也不會改變當下的臨床健康管理。建議待成年後，當事人能充分理解基因檢測對自身及家庭可能造成的醫療與心理影響時，再自行決定是否接受檢測。

六、保險、隱私與法規方面

1. 各國規範差異

不同國家對基因資訊的保護規範並不一致。部分國家訂有基因資訊反歧視法（如美國 GINA），以避免基因檢測結果被濫用於就業或健康保險等歧視性決策。

2. 臨床實務建議

病人在接受基因檢測前，應事先釐清相關保險事務。醫師需充分告知可能的風險，並強調病人自主決策。整個流程應以「充分告知」與「尊重自主和病人隱私」為核心原則。

七、標準化回答的教學評估指標

評分檢核標準（逐項以（是 / 否）判斷是否達成）：

1. 遺傳模式？是否正確說明（是 / 否）

標準化回答：BRCA1 基因為自體染色體顯性遺傳（Autosomal Dominant Inheritance）。意即若父母其中一方攜帶致病性變異，子女每人有 50% 機率遺傳相同變異。攜帶者不論性別皆可能受影響（男性亦有乳癌、前列腺癌風）。

2. 基因變異意義？是否清楚解釋（是 / 否）

標準化回答：BRCA1 c.5095C>T（p.Arg1699Trp）為經美國醫學遺傳與基因體學學會（ACMG）條件認定之致病性變異，會導致 BRCA1 蛋白功能喪失，使 DNA 雙股斷裂修復能力受損，

進而增加癌症發生風險。此變異常見於三陰性乳癌的病人，且攜帶者通常對鉑類化療及 PARP 抑制劑具有較佳治療反應。

3. 其他 / 額外癌症風險？是否完整呈現（是 / 否）

標準化回答：A 女士為 BRCA1 致病性變異攜帶者，其罹患多種癌症的風險明顯升高：女性乳癌風險約 60–72%、卵巢癌約 39–58%，20 年內發生對側乳癌的機率約 30–40%。

4. 監測 / 風險降低選項？是否明確描述（是 / 否）

標準化回答：A 女士現年 47 歲，可考慮進行雙側預防性乳房切除術以降低乳癌發生風險；針對卵巢癌部分，可輔以經陰道超音波與 CA-125 檢測進行追蹤，但由於 A 女士已超過建議手術年齡（35–40 歲）歲且已完成生育，建議可評估是否進行預防性雙側輸卵管卵巢切除術（RRSO），以有效降低卵巢癌及乳癌的發生風險或建議使用含雌激素 / 黃體素口服避孕藥、左炔諾孕酮子宮內避孕器（LNG-IUD）降低卵巢癌風險。

5. 家族風險與需轉介？是否正確評估（是 / 否）

標準化回答：建議為 A 女士的家屬安排家族級聯檢測（Cascade testing），以確認是否同樣攜帶 BRCA1 致病性變異。家屬應接受正式的遺傳諮詢，以了解個人罹癌風險、可行的檢測選項及其臨床意義。特別是對於已成年的子女，建議個別安排遺傳諮詢並提供心理支持，以減少家族成員間的心理壓力與對基因資訊的誤解。

八、結論

遺傳性癌症基因諮詢不只是解讀檢測報告，而是要幫助病人和家屬真正理解風險，找到合適的監測或降低風險的方法，並在癌症治療中提供標靶治療等選擇。同時，透過家族成員的檢測，可讓更多高風險族群及早被發現並從中減少風險。然而，我們仍須正視生殖、倫理、保險與隱私等面向的挑戰。基因諮詢是一個持續的過程，在醫療團隊的陪伴與溝通下，病人和家屬才能找到最適合自己的決定。隨著精準醫療的發展，遺傳癌症基因諮詢將更加重要。未來需要更多跨領域的合作，包括臨床醫師、遺傳諮詢師、心理師、社工師等，共同為病人與家屬提供全方位的支持與照護。

九、參考資料

- Samadder NJ, Giridhar KV, Baffy N, Riegert-Johnson D, Couch FJ. Hereditary Cancer Syndromes—A Primer on Diagnosis and Management: Part 1: Breast–Ovarian Cancer Syndromes. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(6):1084–1098. doi:10.1016/j.mayocp.2019.02.017
- National Comprehensive Cancer Network. (2025). Genetic/familial high-risk assessment: Breast, ovarian, and pancreatic (Version 3.2025). Retrieved from. <https://www.nccn.org/guidelines>
- Tung, N., Garber, J. E., Hacker, M. R., & Freedman, R. A. (2016). Platinum and PARP inhibitor sensitivity in BRCA1/2-associated triple-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 34(15), 1683–1689. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2860>
- Domchek, S. M., Friebel, T. M., Singer, C. F., Evans, D. G., Lynch, H. T., Isaacs, C., Garber, J. E., Neuhausen, S. L., Matloff, E., Eeles, R., Pichert,

G., Van't Veer, L., Tung, N., Weitzel, J. N., Couch, F. J., Rubinstein, W. S., & Rebbeck, T. R. (2010). Mortality reduction after risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *The New England Journal of Medicine* 361(2), 101–112. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907952>

- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W. W., Hegde, M., Lyon, E., Spector, E., Voelkerding, K., & Rehm, H. L. (2015). 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. *Genetics in Medicine*, 17(5), 405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.

第六章 不明意義變異 (VUS) 的定義與挑戰

《文章內容摘要》

標題 1 VUS 的定義

說明：

依美國醫學遺傳學會 (ACMG / AMP) 標準，基因變異分為致病 (Pathogenic, P)、可能致病 (Likely Pathogenic, LP)、意義不明 (VUS)、可能良性 (Likely Benign, LB) 和良性 (Benign, B) 五類，評分標準會依致病性與良性證據多寡與其嚴重性進行評分。當證據不足以歸入致病或良性時，即列為 VUS，無法輕易斷言此變異是否與個案之疾病相關，故不應作為診斷或治療依據，臨床決策仍以個案臨床表現為主。

標題 2 如何看待 VUS

說明：

意義未明變異 (VUS) 屬於灰色地帶，若誤用可能導致過度治療或漏診。故 VUS 不應用於篩檢或治療計畫。VUS 的高發生率與次世代定序檢測範圍廣泛及資料不足有關，人口資料庫 (如 ClinVar、gnomAD) 對罕見變異記錄有限，加上疾病致病機制複雜與基因交互作用未明，增加解釋難度。臨床團隊應謹慎評估多重證據來源，避免僅依生物資訊預測判定，並與病人充分溝通 VUS 可能重新分類的情況，確保決策安全與合理。

標題 3 重新分析 VUS

說明：

重新分析 VUS 主要依賴新獲得的證據，包括家族中是否存在相同致病變異、家族內顯著遺傳性 (segregation)、功能實驗 (in vitro / in vivo) 支持、族群頻率等因素。此外，國際資料庫 (如

ClinVar) 及最新文獻持續更新，可能揭示變異在不同族群或疾病中的報告與功能研究，成為重新分類的重要依據。定期與檢測實驗室協調重新分析結果，已被建議納入檢測流程的一部分

標題 4 如何與病人解釋結果或不確定性

說明：

在進行次世代定序基因檢測時，必須強調遺傳學結果的不確定性主要源於資料不足，而非檢測錯誤。檢測前應提供完整的檢驗前諮詢，協助受檢者充分理解檢測目的、可能結果及其倫理意涵。於報告解釋階段，須明確指出意義未明變異（VUS）不可直接作為治療或預防計畫的依據，臨床決策應以患者的實際臨床表現及常規檢查結果為準。此外，針對 VUS，宜評估家族病史，並考慮對患者親屬（如父母）進行檢測，以確認變異來源，從而增加致病性評估的證據。

標題 5 臨床溝通與處理策略

說明：

在臨床處理意義未明變異（VUS）時，應遵循溝通原則，包括透明說明其定義與限制、強調結果非決定性、提醒分類具動態性，並將解釋置於整體臨床評估脈絡中。建議採用易理解的比喻協助患者理解，並提供後續計畫，如追蹤檢測、家族檢測及臨床觀察，同時避免過度解讀或自行網路搜尋，必要時轉介遺傳諮詢師或心理師以提供心理支持。文件管理方面，須於病歷中完整記錄 VUS 細節、分類依據及溝通內容，並設定追蹤提醒，以便在資料庫或文獻更新時重新評估，確保臨床決策的安全與一致性。

第六章 不明意義變異 (VUS) 的定義與挑戰

黃淑媛 遺傳諮詢師 / 李妮鍾 醫師

1. **VUS 的定義**：依美國醫學遺傳學會 (ACMG / AMP) 標準，基因變異分為致病 (Pathogenic, P)、可能致病 (Likely Pathogenic, LP)、意義不明 (VUS)、可能良性 (Likely Benign, LB) 和良性 (Benign, B) 五類 (Richards et al., 2015)。各類別對應致病機率：致病性 >99%、可能致病 >90%、不明意義約 10–90%、可能良性 <10%、良性 <0.1%。若證據不足以明確歸入致病或良性，即列為 VUS。VUS 不具臨床可操作性，不應作為治療或診斷依據，臨床決策仍以病歷和家族史為主，VUS 僅作為輔助資訊。(editverse; Frost, 2024)

- 致病性證據：PS (強)、PM (中)、PP (弱)
- 良性證據：BA (強)、BS (中)、BP (弱)
- VUS 表示目前致病與良性證據皆不足或互相衝突。重新分析 VUS 依據包括功能性研究、家族分析、族群頻率與臨床表現。

2. **如何看待 VUS**：由於 VUS 屬於灰色地帶，使用不當可能造成誤診或誤導治療。有文獻警告，只有致病 (P) 與可能致病 (LP) 變異才能用於臨床決策，VUS 不應用於篩檢或治療計畫。若錯誤將 VUS 當作致病變異，可能導致不必要的過度治療或連鎖篩檢，反之若當作無害亦可能漏失真正致病性。

VUS 之所以常見，與篩檢技術進步及資料不足有關。首先，次世代定序檢測範圍廣泛，可同時檢測數千基因，增加了對罕見變異的偵測量；然而，人口資料庫對罕見變異的記錄仍有限（例如 ClinVar、gnomAD），導致許多變異無法立即判斷其致病性。其次，不同疾病間的致病機制複雜，基因交互作用尚未研究完全（如多基因致病或表現不完全），也使得變異解釋更具挑戰（Frost, 2024）。

因此，臨床團隊需謹慎評估每個證據來源，避免單憑單一資料（如僅有生物資訊預測）就判定變異意義；並應與病人討論 VUS 可能重新分類的實際情況。

3. 重新分析 VUS：各實驗室依其演算法和經驗判讀同一變異時可能會有不同結果，研究發現實驗室間有約 34% 的變異最初分類不一致，後續資料再評估後，多數原為 VUS 的變異被重新分類為可能良性（Richards et al., 2015）。重新分析 VUS 主要依靠新獲得的證據。例如發現家族中發現相同的致病變異、在個案家族中是否具顯著遺傳性（segregation）、功能實驗（in vitro/in vivo）支持證據、族群頻率高或低等等因素。ACMG 提供豐富的證據等級（例如 PS2、PM2、PP3、BP4 等）供使用（Richards et al., 2015）。同時，不斷更新的國際資料庫（如 ClinVar）和最新文獻也可能揭示變異在不同族群、疾病中的報告或功能研究，成為重新分類的重要依據。定期與實驗室協調重新分析檢測結果已被建議為檢測流程的一部分。（Bullich et al., 2022; Marwaha et al., 2022）

實務案例：VUS 重新分類示例

1. 案例一 (COQ4 同合子基因變異)：一例嬰兒表現心肌病伴代謝性酸中毒，其基因檢測發現 homozygous COQ4 G124S 變異。該變異起初未列入已知致病區域，故被歸為 VUS。後續發現該變異在東亞族群的病例中反覆出現，且相關研究指出 COQ4 基因參與輔酶 Q (Coenzyme Q, CoQ) 生合成途徑，主要功能為穩定催化該生合成反應的多酶複合體，對正常 CoQ 生成具有關鍵作用。(Desbats et al., 2015) 經父母點位確認為此變異是分別來自父母 (ACMG 證據 PM3)，再加上功能性研究支持變異有害 (PS3) 及病人表型高度符合該疾病 (PP4)，可將合併證據升級至「致病」等級。事實上，此病例後來在 ClinVar 中被正式歸類為致病變異，展示了通過臨床表型、家族分析及文獻證據推翻原 VUS 的過程。(Yu et al., 2019)

- 初始分類：VUS
- 升級依據：
 - * PS3：功能性研究證實影響蛋白功能
 - * PM3：隱性遺傳，經雙親驗證
 - * PP4：臨床表現符合 CoQ4 缺乏症
- 結果：升級為 Likely Pathogenic

2. 案例二 (ALG8 基因複合變異)：一名 1 個月大女嬰出現短四肢、頸部淋巴水腫和嚴重腹水等先天性異常。初步全外顯子定序分析偵測到 ALG8 基因的單核苷酸變異 NM_024079 : c. 460G>A (p.G154R)，進一步分析發現 ALG8 基因第 2-4 外顯子

發生重複變異。針對 c.460G>A 變異，分析發現它在一般人群資料庫中缺失（符合 PM2：族群頻率極低），多種預測工具顯示該變異會破壞蛋白功能（符合 PP3）。再加上這兩個變異落在同一基因的不同等位基因上，符合隱性遺傳模式（PM3）。綜合這些證據以及嬰兒表型與 ALG8 相關疾病一致，經多學科團隊討論後，原本被歸類為 VUS 的變異被重新判定為「可能致病」。此案例說明即使單一證據等級不高（PM2+PP3），結合驗證為 in trans CNV 變異及 RNA-seq 確定蛋白產物會受到影響及觀察臨床表現關聯性，也能提供足夠依據將 VUS 升級為 LP。

- 初始分類：VUS
- 升級依據：
 - * PM2：族群頻率極低
 - * PP3：預測工具顯示功能破壞
 - * PM3：符合隱性遺傳模式
- 結果：升級為 Likely Pathogenic

醫師如何與病人解釋結果或不確定性

- **不確定性的本質**：強調遺傳學的不確定性往往源自資料不足，而非檢測失誤。可引用研究指出：「適當的諮詢可以幫助患者理解，不確定性反映的是科學的嚴謹性，而非檢測失敗」。告知患者醫學知識在不斷進步，今天被歸為 VUS 的變異，未來可能隨著新病例或實驗數據而改變歸類。例如：「目前科技偵測到的異常占所有檢查結果的約 25%（Wojcik et al., 2023），這很常見。科研進展很快，今天的謎團可能就是明天的突破。」

- **檢驗前諮詢：**在進行次世代定序基因檢測前，應提供完整的檢驗前諮詢，協助受檢者理解檢測目的、可能結果及其倫理意涵。諮詢內容應涵蓋：檢測的性質與限制、可能出現的意外發現 (incidental findings, IF) 與次要發現 (secondary findings, SF)、變異解釋的不確定性 (如 VUS)、資料隱私與回報政策。受檢者應被告知是否可選擇不接收某些結果，並了解基因資訊可能對家族成員產生影響。此外，應說明檢測結果的可操作性 (actionability) 與臨床意義，像是 VUS 這種不確定性的結果須於受檢前即向病人進行說明，並強調後續追蹤與再解釋的可能性，減少受到未知結果的衝擊。此過程應以知情同意為基礎，確保受檢者自主參與並做出明智決策。(蔡甫昌 et al., 2020)
- **解釋 VUS 結果：**向病人說明「VUS」代表目前對該遺傳變異缺乏足夠資料來判定其是否會引發疾病。強調 ACMG 共識建議：VUS 不應用於制定治療或預防計畫，而應以患者的症狀和家族史為臨床決策依據。例如，可告訴病人：「檢測到的這個基因位點意義不明，目前我們無法確定它是否造成您的症狀。我們的治療仍主要根據您的臨床表現和既有檢查結果來決定。」
- **焦慮與關懷：**面對 VUS 結果，病人和家屬常感到焦慮或挫折。醫師應耐心傾聽並提供支持，告知任何進展都會第一時間通知。可以說：「我理解這種不確定讓人擔心，但基因檢測仍很有價值，並能幫助我們釐清診斷方向。許多患者的變異都會隨著研究而更新，我們將持續關注最新資訊。」同時強調「檢測結果與臨床照護仍可分開思考，只

要患者症狀需要治療，我們會依臨床需要進行，如症狀控制或定期追蹤」。

- **家族後續分析：**在溝通時可提及，針對 VUS 可評估家族史、考慮對患者的親屬（如父母）檢測該變異來確定變異的來源，以增加評估致病性的證據（如新生突變 PS2、分別來自父母的隱性遺傳疾病變異 PM2、明顯家族史 PP1 或 PP4）。應說明此舉主要目的是「收集證據協助重新判定 VUS」，而不是目前改變臨床管理。例如：「若父母也檢測沒有發現此變異，則支持這是新發突變，進一步提供致病可能性；若家族中有人帶有該變異卻無症狀，則可能偏向良性。」但也提醒若證據不足，則不會因此做出預防性治療或篩檢決策。
- **臨床照護意義：**強調 VUS 對當下照護並無直接衝擊。臨床上應依患者的實際表現和常規檢查結果進行診療安排；例如糖尿病、高血壓等依照標準指南追蹤管理，而非以 VUS 結果調整處方。同時提醒病人定期追蹤：如有新症狀、新家族病例或研究進展，可再度檢視 VUS 的意義。最後，告訴病人：進行基因檢測最大的好處是提供資訊，儘管有時含糊不清，但只要定期分析（兩年以上）或有新證據時，實驗室都可能重新分析並更新報告。

臨床溝通與處理策略

1. 溝通原則

- 透明：明確說明 VUS 的定義與限制
- 非決定性：強調不是確診或完全排除疾病的證據

- 動態性：未來可能因新證據改變分類
- 情境化：放在整體臨床評估脈絡中解釋

2. 建議策略

- 使用比喻：如「地圖上的未知地點」，讓個案可以想像
- 提供後續計畫：追蹤檢測、家族檢測、臨床觀察
- 避免過度解讀：提醒勿自行網路搜尋斷章取義
- 心理支持：必要時轉介遺傳諮詢師或心理師

3. 文件與追蹤

- 病歷中記錄 VUS 細節、分類依據與溝通內容
- 設定追蹤提醒，於資料庫或文獻更新時重新評估

參考資料

- Bullich, G., Matalonga, L., Pujadas, M., Papakonstantinou, A., Piscia, D., Tonda, R., Artuch, R., Gallano, P., Garrabou, G., Gonzalez, J. R., Grinberg, D., Guitart, M., Laurie, S., Lazaro, C., Luengo, C., Marti, R., Mila, M., Ovelheiro, D., Parra, G.,...Undiagnosed Rare Disease Program of Catalonia, C. (2022). Systematic Collaborative Reanalysis of Genomic Data Improves Diagnostic Yield in Neurologic Rare Diseases. *J Mol Diagn*, 24(5), 529–542. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2022.02.003>
- Desbats, M. A., Lunardi, G., Doimo, M., Trevisson, E., & Salvati, L. (2015). Genetic bases and clinical manifestations of coenzyme Q10 (CoQ 10) deficiency. *J Inherit Metab Dis*, 38(1), 145–156. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9749-9>
- editverse. *when your genetic test says maybe understanding uncertain results*. <https://editverse.com/when-your-genetic-test-says-maybe-understanding-uncertain-results/>

- Frost, A. (2024, 25/06/2024). *Variant of uncertain significance (VUS)*. <https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/genotes/knowledge-hub/variant-of-uncertain-significance-vus/>
- Marwaha, S., Knowles, J. W., & Ashley, E. A. (2022). A guide for the diagnosis of rare and undiagnosed disease: beyond the exome. *Genome Med*, 14(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01026-w>
- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W. W., Hegde, M., Lyon, E., Spector, E., Voelkerding, K., Rehm, H. L., & Committee, A. L. Q. A. (2015). 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*, 17(5), 405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Wojcik, M. H., Lemire, G., Zaki, M. S., Wissman, M., Win, W., White, S., Weisburd, B., Waddell, L. B., Verboon, J. M., VanNoy, G. E., Topf, A., Tan, T. Y., Straub, V., Stenton, S. L., Snow, H., Singer-Berk, M., Silver, J., Shril, S., Seaby, E. G., …O'Donnell-Luria, A. (2023). Unique Capabilities of Genome Sequencing for Rare Disease Diagnosis. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2023.08.08.23293829>
- Yu, M. H., Tsang, M. H., Lai, S., Ho, M. S., Tse, D. M. L., Willis, B., Kwong, A. K., Chou, Y. Y., Lin, S. P., Quinzii, C. M., Hwu, W. L., Chien, Y. H., Kuo, P. L., Chan, V. C., Tsoi, C., Chong, S. C., Rodenburg, R. J. T., Smeitink, J., Mak, C. C., …Chung, B. H. (2019). Primary coenzyme Q10 deficiency–7: expanded phenotypic spectrum and a founder mutation in southern Chinese. *NPJ Genom Med*, 4, 18. <https://doi.org/10.1038/s41525-019-0091-x>
- 蔡甫昌、莊宇真、簡穎秀、李妮鍾、王洪執佑、林炫沛&胡務亮。(2020)。次世代定序基因檢測與諮詢之倫理與準則 [The Ethics and Guidelines of Next-Generation Sequencing Genetic Testing and Counseling]。台灣醫學。 24(2), 125–141. [https://doi.org/10.6320/fjm.202003_24\(2\).0001](https://doi.org/10.6320/fjm.202003_24(2).0001)

第七章 晚發型單基因遺傳疾病之檢驗與諮詢

《文章內容摘要》

標題 1 什麼是晚發型遺傳疾病

說明：

晚發型遺傳疾病是指那些在出生時或幼兒期正常，而在青少年或成年期才出現臨床症狀的遺傳性疾病。這類疾病可依致病機制分為兩大類：單基因疾病（神經退化疾病如亨丁頓氏舞蹈症、脊髓性小腦萎縮症、代謝性疾病如法布瑞氏症）與多基因或多因子疾病（如阿茲海默症、帕金森症）；再按發病年齡可區分為青少年期或成年期發病。由於發病時間延後、預測難度高，且往往會牽連家庭、心理、保險及進一步醫療決策等層面，這類疾病在基因檢驗與遺傳諮詢時，需特別強調自主知情、決定能力、心理調適與家屬支持等面向。有效的分型與流程安排，對於提供適切的諮詢服務與臨床處置具有關鍵意義。本指引參考「單基因晚發型疾病遺傳檢驗及諮詢倫理準則」，該準則為蔡甫昌、胡務亮、楊智超等所執行國科會基因體國家型研究計畫部分研究成果，經人類遺傳學會修訂。

標題 2 對具決定能力成人施行晚發型疾病診斷性檢驗

說明：

應確認臨床病徵支持診斷或已排除其他病因。檢驗前須進行遺傳諮詢，說明疾病病程、遺傳特性、檢驗方式、對親屬的意義及心理社會與倫理影響，並提供充分討論與支持。

有預防或治療方式之疾病：如能促進早期預防或控制，得於取得知情、自主、有效同意後進行檢驗。

無預防或治療方式之疾病：須確保受檢者充分了解檢驗限制，無影響判斷的疾病，並已審慎考量檢驗對自身及家屬的影響。檢驗前後均須有充分遺傳諮詢，並留有適當時間間隔。受檢者可選擇可信賴之陪伴者提供情緒與社會支持。

標題 3 對無決定能力成人或未成年人施行晚發型疾病診斷性檢驗

說明：

無決定能力成人：如檢驗非為當前診斷或治療所必需，應延後至其具備決定能力後再行決定。若受檢者為永久無決定能力者，醫師應依其整體最佳利益作出同意或拒絕之判斷；若檢驗僅為確認其血親

遺傳狀態所需，須審慎評估檢驗對其整體福祉的影響，並宜徵詢倫理委員會或專家意見。

未成年人：應以其整體最佳利益為首要考量。當父母要求檢驗時，應充分討論疾病特性、潛在利益、對家庭影響及未成年人的意願，並盡可能讓其參與決策。對已發病者，得依臨床需要進行診斷性檢驗，並取得法定代理人知情同意。發病前檢驗僅於能帶來確實醫療利益時方可進行，並應保障其未來自主決定與隱私。未成年人若具基本理解力，應取得其同意。對無即時治療或預防效益之疾病，不宜於成年前施檢。

標題 4 對孕婦施行晚發型疾病產前遺傳檢驗

說明：

應基於孕婦的自願、知情與自主同意，不得受配偶、公婆或其他第三者之脅迫或壓力影響。僅在經過充分且詳盡的遺傳諮詢後，方可進行此類檢驗。醫療與遺傳諮詢人員不應強加任何特定檢驗或生育選擇，而應協助孕婦理解並全面思考各項決定之意涵。諮詢過程中應討論檢驗可能引發的心理、家庭、社會及倫理議題，包括檢驗結果可能揭示父母的遺傳風險及其後續挑戰。若情況適宜，得邀請配偶或同居人共同參與討論。若孕婦主動要求檢驗而家屬反對，不應因此拒絕施檢，但應鼓勵雙方溝通與理解彼此立場。

標題 5 晚發型疾病檢驗前 / 後諮詢重點

說明：

- 確認檢驗目的：診斷性、發病前（有無治療）或產前檢驗。
- 說明檢驗可能的結果與意義及其不確定性。
- 討論對個人、配偶、親屬、子代之潛在影響（心理、家庭、保險、就業）。
- 評估心理適應能力與支持系統；必要時安排臨床心理評估。
- 取得知情同意；若未成年或無決定能力，評估是否應延後或需代理決定。
- 檢驗後安排追蹤與長期支持（包含必要之臨床追蹤、心理支持與家屬諮詢）。

第七章 晚發型單基因遺傳疾病之檢驗與諮詢

徐瑞聲 醫師

壹、前言

晚發型遺傳疾病係指那些在青少年或成年期才出現臨床表現的遺傳性疾病。這類疾病範疇包含單基因疾病（如神經退化疾病：亨丁頓氏舞蹈症、脊髓性小腦萎縮症；代謝性疾病：法布瑞氏症）與多基因/多因子疾病（如阿茲海默症、帕金森氏症）。由於發病時間不定、預測難度高，且往往會牽涉家庭、就業、保險與心理健康等多重層面，檢驗與諮詢過程必須嚴守倫理原則，以病人之整體最佳利益為核心。

貳、晚發型單基因遺傳疾病舉例

一、亨丁頓氏舞蹈症

亨丁頓氏舞蹈症是一種自體染色體顯性遺傳模式的進行性神經系統疾病。該病的平均發病年齡約在35至44歲之間，患者發病後的存活期中位數約為15至18年。其臨床特徵涵蓋了運動、認知和精神三個層面的障礙。在運動方面，主要症狀是無法抑制的舞蹈症，即非自主性、非週期性的肢體或軀幹抽動，這一特徵出現在超過90%的患者中。隨著病情發展，患者會出現全面且進行性的認知能力下降，特別是早期在心智和執行功

能方面會受損。精神障礙如憂鬱、焦慮和間歇性攻擊行為等也十分常見。其診斷仰賴在 HTT 基因中檢測到 ≥ 36 個 CAG 三核苷酸重複序列的擴增，其中 ≥ 40 個重複序列被認為一定會發病。目前對其處置主要局限在症狀治療，例如使用藥物來控制舞蹈症之症狀。

二、脊髓性小腦萎縮症

脊髓性小腦萎縮症是一類涉及小腦功能障礙的遺傳性疾病，需要多學科團隊（包括神經科醫師）的診斷與管理。許多常見型別通常在成人期（30至50歲之間）發病，但也有部分疾病類型可能在5歲前或25歲前發病。其初始表現通常是緩慢進展的步態不穩，容易跌倒，此外還可能伴隨眩暈、手部笨拙、口齒不清（構音障礙）或複視。典型的神經學檢查會發現小腦功能異常的特徵，例如步態寬大、軀幹不穩定和目標動作困難（動作失調）。在遺傳病因上，最常見的原因是核苷酸重複序列擴增。遺傳性共濟失調的進展會導致在發病後5到10年內需要助行器，最終可能發展為需要輪椅。值得注意的是，在沒有家族史的個案中，即使經過全面評估，仍有多達40%的脊髓性小腦萎縮症成人患者可能找不到明確的遺傳病因。

參、遺傳諮詢之目的

遺傳諮詢是幫助個人理解和適應特定健康狀況遺傳因素所帶來的醫學、心理、家庭和生殖影響的溝通過程。根據澳洲人類遺傳學會和美國國家遺傳諮詢師協會的定義，遺傳諮詢活動應涵蓋以下四個核心目標：

- 解釋：解釋家族史和醫療史，評估疾病發生或復發的機率。
- 教育：關於疾病的自然病程、遺傳模式、檢驗、處置、預防、支持資源和研究的了解；對於晚發型疾病的發病前檢驗，必須教育受檢者充分了解檢驗的限制（例如無法準確預測發作年齡或嚴重性）。
- 諮商：根據風險評估、家庭目標、價值觀，促進知情同意下的選擇；個案必須充分考慮檢驗資訊對自己、配偶、親屬、未來子女或其他人的可能利益、傷害及影響。
- 支持：鼓勵對受影響家庭成員的疾病或復發風險做出最佳調整。

肆、基本倫理原則

本指引參考「單基因晚發型疾病遺傳檢驗及諮詢倫理準則」與臨床實務經驗，供臨床遺傳檢驗與諮詢時參考。

- 以個案之整體最佳利益（包括醫療、心理、社會、倫理面性）為優先考量。
- 尊重自主性：知情、自由、有效的同意為前提；對未成年者視情形取得其同意及代理人同意。
- 隱私與保密：必須保障基因資訊內容，不致使受檢者因基因檢驗而遭受歧視或污名化。
- 檢驗需建立在臨床評估基礎上：特別是診斷性檢驗應先確認臨床徵象是否支持該疾病並盡可能排除其他病因。

- 為高風險決策者提供充分的檢驗前與檢驗後遺傳諮詢與心理支持。

伍、檢驗類別與建議程序

一、診斷性檢驗（有臨床症狀之成人或未成年患者）

首先由臨床醫療團隊評估：確認臨床徵象是否支持特定晚發型遺傳疾病，避免不相關項目的篩檢造成誤導或不必要焦慮。檢驗前應進行遺傳諮詢，說明疾病病程、遺傳方式、檢驗方法、對親屬之意義，以及可能的心理、社會與倫理影響。

二、發病前檢驗

1. 有治療或可預防方式者

在具備可行之治療或預防方案情況下，可在充分檢驗前諮詢（內容含監測選項、生活品質影響、家族風險）並取得知情、自主、有效同意後進行檢驗。

2. 無治療或預防方式者

僅在以下條件皆符合者考慮檢驗：受檢者充分理解檢驗限制（如偽陽性 / 偽陰性、變異意義未明、發病年齡與嚴重度不可確定）；受檢者具備完整決定能力與心理適應能力；並已考慮對家庭與後代之影響；且完成檢驗前後遺傳諮詢並保留適當時間間隔。

若受檢者具有自殺風險、重大精神病或決定能力受到影響者，應先安排心理或精神醫療處理，並暫緩檢驗。

三、未成年人及無決定能力者

1. 未成年人：應以未成年者之整體最佳利益為首要考量。一般原則為延後施行無直接醫療利益之發病前檢驗至成年自決，除非檢驗結果於童年或青少年期即可明確帶來醫療益處。當家長要求檢驗時，須進行完整討論及家長與未成年者之溝通，並盡可能讓未成年者參與決策。

2. 無決定能力之成年人：若檢驗非為其當前醫療之必需者，應延後至其恢復或具備決定能力；對於永久無決定能力者之檢驗，應以其整體最佳利益為判斷依據；若該檢驗僅為確認其血親之遺傳狀態，應審慎評估檢驗對其整體福祉之影響，必要時徵詢倫理委員會或法律專家。

四、產前遺傳檢驗

進行產前檢驗（包括對胎兒之晚發型疾病檢測）時，應基於孕婦之自願、知情與自主同意；不可受配偶、公婆或其他第三者脅迫或壓力影響。僅在提供充分且詳盡遺傳諮詢後，方可進行。醫療團隊與遺傳諮詢師不應強加任何特定檢驗或生育選擇，而應協助孕婦理解並全面思考其選擇之意涵。諮詢過程中應明示檢驗可能揭露父母遺傳風險及其後續處置複雜性，並討論心理、家庭、社會與倫理議題。若合適，可邀請配偶或同居

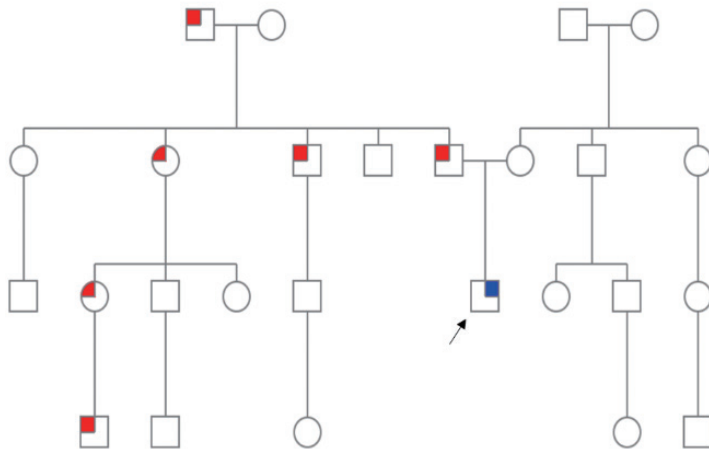
人共同參與討論。若孕婦主動請求檢驗但家屬反對，不應因此拒絕該檢驗，但應協助促進家屬間之溝通與理解。


陸、案例討論（人物與情節皆已適度調整）


個案1

個案簡述

一位50歲男士，與女友同居。近半年出現記憶障礙，偶爾（約每周一次）發生嗆咳。家族有亨丁頓氏舞蹈症病史：父系祖父（60歲以上發病）、一位姑姑、一位伯伯、與其父親（皆發病於50歲以上）、一位表姊及一位外甥。



 Huntington disease

 Memory impairment, choking

思考問題

- 是否應先進行三核苷酸重複數檢測，以確認該家族型態是否符合亨丁頓氏舞蹈症特徵？
- 應同時進行神經科門診評估其目前之記憶障礙與嗆咳症狀嗎？何時轉介？
- 何時安排心理評估與遺傳諮詢？評估內容包括：該男士對疾病與檢驗的理解、心理調適能力、與其伴侶 / 家庭支持情況。
- 討論其與女友的婚姻 / 生育計畫：若檢驗結果為陽性，對家庭支持及照護責任會有何影響？伴侶應如何參與？

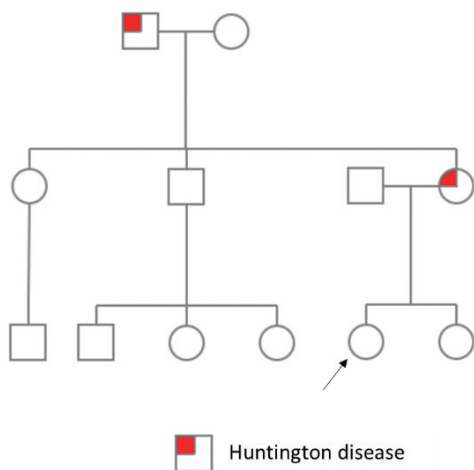
倫理與實務提醒

由於目前尚無根治治療，其檢驗屬於「成人、有症狀、無治療方式」情形，應特別注意其心理風險與家屬影響。遺傳諮詢時須強調：檢驗前後心理支持、家族資訊的共享、伴侶與同居者的角色、決定能力的評估。

個案2

個案簡述

一位 30 歲女性，家族有亨丁頓氏舞蹈症病史：其母親於 50 歲發病，祖父亦有病史。她目前無神經學症狀，計劃去歐洲定居工作，有一位外國男友。



思考問題

- 建議進行三核苷酸重複數檢測，以確認其是否為帶因者？何時較適宜檢測？
- 她的婚姻及生育計畫如何納入遺傳風險與檢驗決策？是否選擇留台或出國生活？對醫療、保險、照顧資源的影響為何？
- 何時安排心理評估與遺傳諮詢？評估內容包括：其對該遺傳風險的理解、心理調適能力、家族支持程度。
- 她的家族支持系統如何？在出國後，若檢驗為陽性，對其支持網絡將造成哪些挑戰？

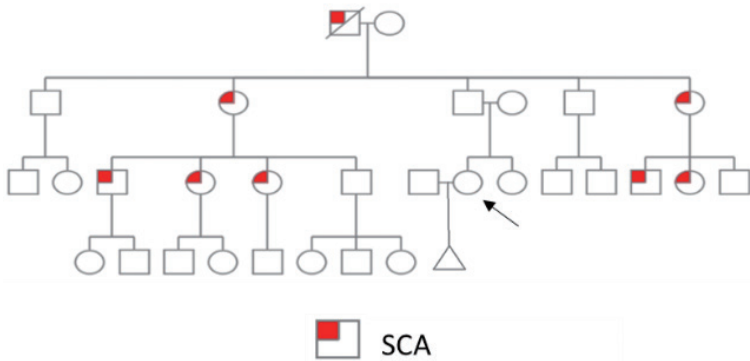
倫理與實務提醒

由於目前無症狀、無可用治療，此情況屬於「成人、無症狀、無治療方式」的發病前檢驗，應特別強調心理準備、結果理解、家族參與與支持系統。遺傳諮詢應涵蓋婚姻生育、跨國移居的影響、伴侶決策參與與未來責任。

個案3

個案簡述

一位24歲女性，懷孕15週。有三代罹患脊髓性小腦萎縮症之家族史，目前尚無神經學症狀。由其妹妹陪同前來遺傳諮詢，但其配偶未到場。



思考問題

- 是否應先檢查三核苷酸重複數或考慮直接使用全外顯子定序？

- 應先對孕婦本人進行基因檢測，還是直接對胎兒進行遺傳檢驗？
- 何時安排心理評估與遺傳諮詢？該評估內容包括：受檢者的理解程度、心理調適能力、家庭支持與照顧資源狀況。
- 是否需要先參考其他家族成員的基因檢測報告或遺傳狀態，作為檢測決策背景？

倫理與實務提醒

根據倫理準則，此情形屬於「成人、無症狀、無治療方式」的發病前檢驗，亦可能包含胎兒檢測。故在進行檢驗前，必須確保該孕婦已接受完整遺傳諮詢，明白其選擇、可能結果、對自身與家人的影響。諮詢中應討論：

- 檢驗結果可能揭露其父母或其他家族成員的遺傳風險。
- 檢驗結果可能引發後續一系列家庭、照護、心理與倫理處置問題。
- 若情況合適，建議邀請配偶或同居伴侶參與討論，因為未來可能牽涉照顧責任或家庭決策。
- 最重要的是尊重孕婦的意願，使其在充分了解與思考後，自主做出決定，並鼓勵她與家屬進行充分溝通。

柒、檢驗前 / 後諮詢重點清單

- 確認檢驗目的：診斷性、發病前（有 / 無治療）或產前檢驗。

- 說明檢驗可能之結果與意義（陽性、陰性、變異意義未明（VUS）、偽陰性 / 偽陽性）並強調其不確定性。
- 討論對個人、配偶、親屬、子代之潛在影響：包括心理調適、家庭狀況、保險、就業、社會歧視風險。
- 評估心理適應能力與支持系統；必要時安排臨床心理評估。
- 取得知情同意；若受檢者為未成年或無決定能力者，評估是否應延後檢驗或需法定代理人 / 監護人同意。
- 檢驗後安排後續追蹤與長期支持：包含必要之臨床監測、心理支持、家屬諮詢與遺傳資訊之共享策略。

對於晚發型遺傳疾病基因檢驗與諮詢，醫療團隊應與遺傳諮詢師與心理支持團隊緊密合作，建立適切的流程與支持系統，以確保檢驗與諮詢過程兼顧倫理、心理、家庭及社會層面。

捌、參考文獻

- 蔡甫昌、胡務亮、楊智超。單基因晚發型疾病遺傳檢驗及諮詢之倫理準則。Taiwan Human Genetics Society. 2007.
- Feldman SJ, Blasco D, Mones M, Roberts JS. Interest in and Experience with Genetic Testing for Late-Onset Medical Conditions: Results from the National Poll on Healthy Aging. *J Prev Alz Dis.* 2024;4(11):1079–1086. doi:10.14283/jpad.2024.69.
- Crook A, Jacobs C, Newton-John T, O’Shea R, McEwen A. Genetic counseling and testing practices for late-onset neurodegenerative disease: a systematic review. *J Neurol.* 2021;269(2):676–692. doi:10.1007/s00415-021-10461-5.

- Perlman S. Hereditary Ataxia Overview. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. Last updated Feb 20, 2025.
- Caron NS, Wright GEB, Hayden MR. Huntington Disease. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. Last updated Jun 11, 2020.
- 罕見疾病一點通。Huntington disease. [Internet]. Available from: <https://web.tfrd.org.tw/article.html?articleID=Huntington%2520disease&submenuIndex=0>.
- 罕見疾病一點通。Spinocerebellar ataxia, SCA. [Internet]. Available from: <https://web.tfrd.org.tw/article.html?articleID=Spinocerebellar%2520ataxia%2C%2520SCA&submenuIndex=0>.

第八章 粒線體疾病案例討論

《文章內容摘要》

標題 1 粒線體疾病的遺傳特性與複雜性

說明：

粒線體疾病的遺傳來源包括粒線體 DNA (mtDNA) 與細胞核 nuclear DNA。mtDNA 僅由母系遺傳，因此母親若帶突變，其子女皆可能受影響；而細胞核基因突變則可呈現顯性、隱性或 X 聯遺傳模式。臨床上常見的特性包括「異質性 (heteroplasmy)」與「閾值效應」。此外，「遺傳瓶頸效應」導致後代粒線體突變比例差異大。這些機制共同造成粒線體疾病表現的高度多樣性與難以預測性。

標題 2 典型案例一：MT-TL1 m.3243A>G 突變

說明：

MT-TL1 m.3243A>G 為最常見的粒線體病變之一，與 MELAS 症候群、MIDD 糖尿病聽損症候群等相關。此案例示範了臨床表現與突變異質性比例密切相關，當突變比例較高時，症狀通常較早且嚴重；而比例較低者可能僅表現輕微代謝異常或無症狀。具典型母系遺傳特徵，家族成員間表現差異顯著，反映出粒線體疾病的異質性與閾值效應。

標題 3 細胞核基因與粒線體疾病

說明：

粒線體疾病可由細胞核基因突變引發，因核基因參與粒線體結構與功能調控，此類疾病的臨床表現多樣，常涉及神經、肌肉、肝臟、心臟及代謝系統，症狀往往在嬰幼兒期或兒童期即出現，病程較為嚴重且進展迅速。其遺傳方式可為自體染色體顯性、隱性或 X 聯遺傳，部分病例亦可能為新生突變，增加診斷與家族遺傳諮詢的挑戰。

標題 4 粒線體疾病的診斷挑戰與臨床因應策略

說明：

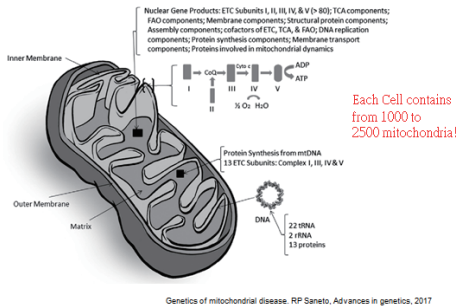
由於粒線體疾病症狀多變且跨系統，僅憑臨床表現難以確診。臨床上可考慮進行粒線體 DNA 次世代定序 (mtDNA NGS)、全外顯子定序 (WES)、全基因定序 (WGS) 或三人組分析 (trio analysis)，以提高診斷率。同時結合家族譜系分析可釐清遺傳模式。

第八章 粒線體疾病案例討論

陳蒼安 醫師 / 王仲興 醫師

一、粒線體遺傳特性

粒線體疾病的遺傳特性極為獨特且複雜，主要涉及粒線體 DNA (mtDNA) 和核基因兩大來源。每個細胞內含約 1000 至 2500 個粒線體，而每個粒線體皆攜帶自身的基因組。粒線體 DNA 是一個長度 16,569bp = 16.6kb 的雙股分子，包含 37 個基因，這些基因主要負責編碼粒線體的蛋白質及 RNA，對於細胞能量代謝至關重要（如下圖及表格）。



Genetics of mitochondrial disease

	Nuclear Genome	Mitochondrial Genome
Size	~3.3 × 10 ⁹ (base pairs)	16,569 (base pairs)
Number of genes	20,000–30,000	37
Chromosomes	22 autosomes, 2 sex	1 (polyploidy: 2–10 per organelle)
rRNA genes	446 rRNA	22 rRNA
Coding DNA	~3%	93% (no introns)
Genetic code	Universal genetic code	Unique genetic code
Inheritance	Autosomal (AR, AD, X-linked)	Maternal
DNA Replicase	X-linked	<i>POLG</i>
Transcription	Individual gene	Polycistronic
Cell division	Cell cycle regulated	Fusion/Fission (continuous)
DNA repair enzymes	Multiple	<i>POLG</i>

AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; *POLG*, polymerase gamma.

Genetics of mitochondrial disease. RP Saneto, Advances in genetics, 2017

一項重要特點是 mtDNA 僅由母系遺傳，亦即所有後代的粒線體基因組皆來自母親，因此家族中若母親帶有 mtDNA 突變，其子女皆有可能遺傳到該突變。除此之外，核基因也參與粒線體功能的調控，部分粒線體疾病源自於核基因突變，這類突變影響粒線體呼吸鏈五個 OXPHOS（Oxidative phosphorylation 氧化磷酸化）複合體的生化功能，遺傳模式包括顯性、隱性、X 聯遺傳及新生突變（de novo）（如下圖）。

Genetics of mitochondrial disease

- | | |
|--|---|
| <p>Mitochondrial DNA</p> <p>Ped 20%
Adult 80%</p> <ul style="list-style-type: none"> • mtDNA is a 16,569 bp double-stranded molecule, containing 37 genes. • Exclusively maternally inherited. | <p>Nuclear mitochondrial genes</p> <p>Ped 80%
Adult 20%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutation affecting either a structural subunit or an assembly/ancillary factor of one of the five OXPHOS complexes. • Inheritance patterns: de novo, X-linked, dominant and recessive |
|--|---|

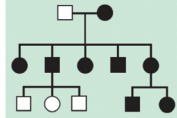


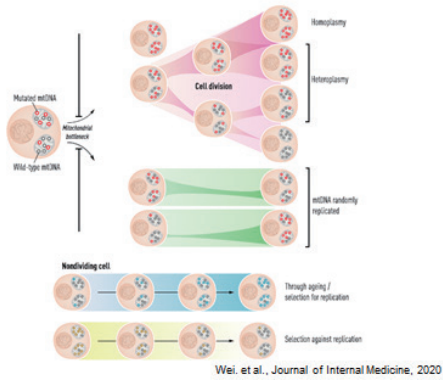
Figure 80-15 Pedigree of a mitochondrial disorder, exhibiting maternal inheritance. Black, affected patient.

Genetics of mitochondrial disease. RP Saneto, *Advances in genetics*, 2017

粒線體遺傳還有「異質性」（heteroplasmy）現象，指的是同一細胞或組織內，正常與突變型 mtDNA 可同時存在，突變型 mtDNA 比例會影響臨床表現（圖一）。當突變比例達到某一「閾值」時，組織功能才會明顯受損，這稱為「閾值效應」（圖二）。粒線體在母系遺傳的過程中，存在「遺傳瓶頸」（genetic bottleneck）現象（圖三），因為精卵結合時精子的粒線體不會進入卵子，受精卵的粒線體 DNA 全部來自母親。這種在遺傳過程中的隨機選擇會導致子代粒線體的數量大幅減少，並可能促成

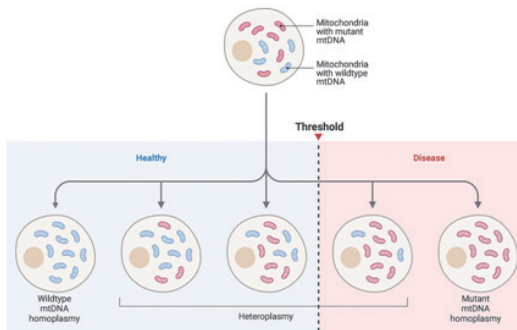
異質性的變化擴大，使後代粒線體 DNA 的遺傳多樣性降低，甚至會導致後代的疾病嚴重度加劇。

Heteroplasmy level



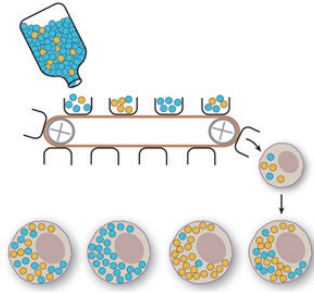
(圖一)

Threshold effect



(圖二)

Genetic Bottleneck



(圖三)

值得注意的是，粒線體疾病的臨床表現多元且橫跨多系統，且不同年齡層的致病基因來源比例亦有所不同。兒童粒線體疾病有80%為核基因突變，20%為mtDNA突變；而在成人則相反。綜合上述，粒線體疾病的遺傳特性不僅牽涉母系遺傳、異質性與閾值效應，也因核基因參與而呈現高度遺傳多樣性與臨床複雜性（如下圖）。

Age at presentation

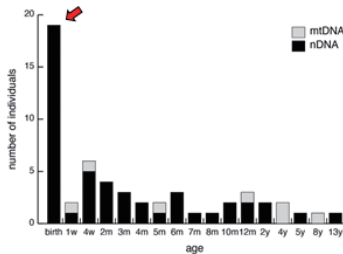


Figure 1. Age at presentation of clinical symptoms. Patients with causative variants in mtDNA are marked in gray; patients with identified or presumed nuclear variants, in black. Most of the patients presented with symptoms in their first year of life (48 of 55; 87%). Neonatal presentation (first month of life) was seen in 27 patients (49%).

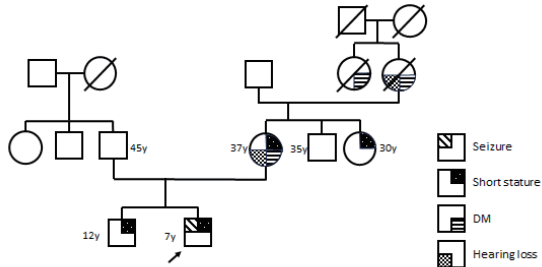
Naess, Karin, et al. "Clinical presentation, genetic etiology, and coenzyme Q10 levels in 55 children with combined enzyme deficiencies of the mitochondrial respiratory chain." *The Journal of Pediatrics* 228 (2021): 240-251.

二、案例示範：多系統臨床表現

• 案例一：7歲男童

- * 初次發作癲癇，智力正常，無發展遲緩。
- * 過去病史：極早產（GA 26+5週）、生長遲滯。
- * 後續出現短小（Failure to thrive: BH <3rd%, BW <3rd%）、糖尿病、聽力損失。
- * 家族譜系顯示多位家族成員有類似症狀。

Pedigree



- * 檢查：mtDNA NGS 定序，發現 MT-TL1: m.3243A>G 突變，異質性比例 26.1–38.3%（如下表格）。

mtDNA NGS sequencing

mtDNA Variant	Gene	Heteroplas. Level (%)	Codon Number	Amino Acid Change	Mitomap Disease / Status	ClinVar / dbSNP
m.3243A>G	<i>MT-TL1</i>	38.3	-	-	MELAS / Leigh Syndrome etc. / Confirm	Pathogenic / rs199474657

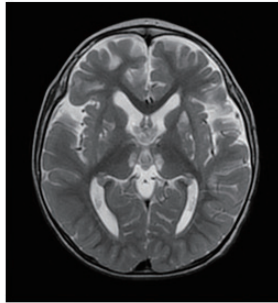
受檢者血液粒線體 *MT-TL1* 基因具有 m.3243A>G 已知致病點位，其 heteroplasmic level 為 38.3%。建議進行遺傳諮詢，包括其他家族成員的遺傳諮詢以了解其他家族成員之遺傳與罹病狀況。

此病人為典型粒線體 MT-TL1: m.3243A>G 突變的病人。

• 案例二：1 歲 6 個月男童

- * 因意識障礙至急診，高陰離子間隙代謝性酸中毒（Metabolic acidosis with high anion gap），乳酸血症，腦脊髓液乳酸升高。
- * 過去病史：發展遲緩、肌張力低下。
- * 腦部 MRI 顯示代謝性腦病變。

Brain MRI: abnormal high signal intensity on T2WI, favored metabolic encephalopathy



- * 建議檢查：mtDNA NGS 定序、全外顯子定序（WES）。

Whole exome sequencing

第一類、表列與臨床症狀相關之變異點位：

Gene	Physical Position	Transcript	Exon	Nucleotide (AA Change)	Zygosity	MAF/TW	Pathogenicity score (missense variant)	ClinVar/dbSNP	ACMG
NDUFAF5	20:13785223	NM_024120.5	Exon1	c.155A>C (p.Lys52Thr)	Het	0.0006/NA	9/13	Likely pathogenic/ rs531254130	Likely pathogenic
NDUFAF5	20:13816520	NM_024120.5	Exon9	c.836T>G (p.Met279Arg)	Het	0.0018/ 0.0015	12/13	Conflicting interpretations of pathogenicity/ rs761389904	Pathogenic

依定序分析結果顯示：

1. NDUFAF5 在 OMIM 紀錄會造成 Mitochondrial complex I deficiency, nuclear type 16, 618238 (3), Autosomal recessive。
 - (1) 此檢體帶有 NDUFAF5 c.155A>C(p.Lys52Thr)之異合子誤義變異，此點位於人群資料庫等位基因頻率最大值为 0.0600%，在 ClinVar 上登載為 Likely pathogenic (Variation ID: 225006)。13 個預測軟體中有 9 個預測此位點會破壞蛋白質結構及功能。依 ACMG 判讀標準，此變異屬於 **Likely pathogenic**。
 - (2) 此檢體帶有 NDUFAF5 c.836T>G(p.Met279Arg)之異合子誤義變異，此點位於人群資料庫等位基因頻率最大值为 0.18%，在 ClinVar 上登載為 Conflicting interpretations of pathogenicity (Pathogenic、Likely pathogenic、Uncertain significance, Variation ID: 225036)，曾有文獻登載此變異會造成 Leigh syndrome/Mitochondrial Complex I deficiency (參考文獻 4)。13 個預測軟體中有 12 個預測此位點會破壞蛋白質結構及功能。依 ACMG 判讀標準，此變異屬於 **Pathogenic**。

證實此病人為核基因 NDUFAF5 基因 compound heterozygous mutation 之粒線體疾病。

• 案例三：3 天大男嬰

- * 因為呼吸窘迫、代謝性酸中毒於三天大住院、初步被診斷為缺氧性缺血性腦病。
- * 產前檢查無異常包括 Level II 超音波、NIPT 正常。
- * 建議檢查：全外顯子定序 + mtDNA 定序 (Trio 分析)。

Whole exome sequencing + mtDNA sequencing – Trio analysis

Gene	Nucleotide (AA Change)	Heteroplasmic level(%)	gnomAD 3.1	APOGEE/HotVAR/MitoTIP	ClinVar/dbSNP	ACMG/Comments
MT-TE	m.14674T>C	92.4%	0.004%	NA/ Pathogenic / confirmed pathogenic	Likely pathogenic/ rs387906421	Pathogenic / Mother is homoplasmic

(AA, amino acid; NA, not available; NR, not reported)

However, the mother has remained asymptomatic till adulthood.

- * 值得注意的是，母親至成年仍無症狀（顯示異質性及閾值效應），因此我們查文獻發現此粒線體突變需合併其他核基因異常才會發病（已知包括 EARS2 及 TRMU）因此又分析了父母核基因突變狀況。

Metabolic shift underlies recovery in reversible infantile respiratory chain deficiency

Denisa Hatzoglou^{1,2}, Helen Griffin^{1,3}, Matthew Jennings^{1,3}, Michele Ciunta^{1,1}, Christopher Powell^{1,4,5}, Sarah F Pearce^{1,4}, Benjamin Munro³, Wei Wei^{1,3}, Veronika Boczonadi⁶, Joanna Poulton⁷, Angela Pyle⁸, Claudia Calabrese^{1,9}, Aurora Gomez-Duran^{1,3}, Ulrike Schara⁶, Robert D S Pitzceathy¹⁰, Michael G Hanna¹, Kairit Joo¹¹, Ana Costa¹², Julia Filardi Palm⁷, Monica Machado Navarro¹², Jennifer Duff¹, Andre Matsumoto^{13,14}, Kristine Chapman¹⁵, Serenida Servidi¹⁶, Adela Della Marina¹⁷, Jyhanra Laismaa¹⁸, Andreas Rogge¹⁹, Vamsi Koorath¹⁹, Michio Hirono²⁰, Mar Tullius¹², Manta Giri^{18,21}, Eric P Hoffmann¹⁸, Hans Lochmüller^{19,20,21,22}, Salvatore DiMauro¹⁶, Michal Minczuk¹⁰, Patrick F Chinnery²³, Juliane S Müller²⁴ & Rita Horvath²⁵

Abstract

Reversible infantile respiratory chain deficiency (RIRCD) is a rare mitochondrial myopathy leading to severe metabolic disturbances in infants, which recover spontaneously after 6 months of age. RIRCD is associated with the homoplasmic m.14674T>C mitochondrial DNA mutation; however, only ~1/100 carriers develop the disease. We studied 27 affected and 15 unaffected individuals from 19 families and found additional heterozygous mutations in nuclear genes interacting with mt-TRNA^{Glu} including *EARS2* and *TRMU* in the majority of affected individuals, but not in healthy carriers of m.14674T>C, supporting a digenic inheritance. Our transcriptomic and proteomic analysis of patient muscle suggests a stepwise mechanism where first, the integrated stress response associated with increased *FGF21* and *GDF15* expression enhances the metabolism

modulated by serine biosynthesis, one carbon metabolism, TCA lipid oxidation and amino acid availability, while in the second step mTOR activation leads to increased mitochondrial biogenesis. Our data suggest that the spontaneous recovery in infants with digenic mutations may be modulated by the above described changes. Similar mechanisms may explain the variable penetrance and tissue specificity of other mtDNA mutations and highlight the potential role of amino acids in improving mitochondrial disease.

Keywords digenic inheritance; homoplasmic tRNA mutation; mitochondrial myopathy; reversible infantile respiratory chain deficiency
Subject Categories Membrane & Trafficking; Metabolism
 DOI 10.15252/embo.2020105364 | Received 21 April 2020 | Revised 31 August 2020 | Accepted 9 September 2020 | Published online 31 October 2020
The EMBO Journal (2020) 39: e105364

The EMBO Journal (2020) 39: e105364



Gene	Nucleotide (AA Change)	Heteroplasmic level (%)	gnomAD 3.1	APOCEE/HmtVARM/tnoTIP	ClinVar/dbSNP	ACMG/Comments
MT-TE	m.14674T>C	92.4%	0.004%	NA/ Pathogenic / confirmed pathogenic	Likely pathogenic/ rs387906421	Pathogenic / Mother is homoplasmic.

(AA, amino acid; NA, not available; NR, not reported)



Gene	Physical Position	Transcript	Exon	Nucleotide (AA Change)	Zygosity	MAF/TW	Pathogenicity score (missense variant)	ClinVar/dbSNP	ACMG/Comments
EARS2	16:23544581	NM_001083614.2	Exon3	c.417_418del (p.Cys140Phefs*24)	Het	0.0006/0.0005	NA	Pathogenic/Likely pathogenic/ rs767857970	Pathogenic/ Father is het.

(AA, amino acid; Het, heterozygous; Hom, homozygous; Hem, hemizygous; MAF, maximal minor variant allele frequency; TW, Taiwan; NA, not available; NR, not reported; Pathogenicity score, number of in silico tools predicted as deleterious.)

最後發現此病人為粒線體 MT-TE m.14674T>C 合併核基因 EARS2 c.417_418del 的粒線體疾病。而母親雖有幾乎100%的 MT-TE m.14674T>C 的變化，但因 EARS2 是正常的，所以沒有發病。

三、診斷困難與臨床因應

粒線體疾病的診斷充滿挑戰，主要原因在於其臨床表現極為多樣且常涉及多個器官系統，如神經系統、內分泌、聽力及生長發育等。患者可能出現癲癇、發展遲緩、肌張力低下、代謝性酸中毒、糖尿病、聽力損失等症狀，且同一家族成員間表現差異顯著，部分攜帶突變者甚至可無症狀至成年。這種異質性及閾值效應使得單靠臨床症狀難以確定診斷。

在臨床因應方面，面對高度懷疑粒線體疾病的患者，應積極安排基因檢測，包括粒線體 DNA 次世代定序 (mtDNA NGS)、全外顯子定序 (WES) 或全基因定序 (WGS)，必要時進行三人組分析 (Trio analysis)，以提高診斷率。家族譜系分析亦有助於了解遺傳模式與異質性分布。多系統症狀患者需跨科別合作，進行整合性照護與長期追蹤，以掌握疾病進展並及時介入治療。

四、參考文獻

- Saneto, R. P. (2017). Genetics of mitochondrial disease. *Advances in Genetics*, 99, 165–187.
- Naess, K., Freyer, C., Bruun, G. H., Bindoff, L. A., & Tzoulis, C. (2021). Clinical presentation, genetic etiology, and coenzyme Q10 levels in

55 children with combined enzyme deficiencies of the mitochondrial respiratory chain. *The Journal of Pediatrics*, 228, 240–251.

- Wei, W., et al. (2020). Inheritance of mitochondrial DNA in humans: Implications for rare and common diseases. *Journal of Internal Medicine*, 287(6), 634–644.
- Hathazi, D., Griffin, H., Jennings, M. J., Giunta, M., Powell, C., Pearce, S. F., Munro, B., Wei, W., Boczonadi, V., Poulton, J., Pyle, A., Calabrese, C., Gomez–Duran, A., Schara, U., Pitceathly, R. D. S., Hanna, M. G., Joost, K., Cotta, A., Filardi Paim, J., Machado Navarro, M., Duff, J., Mattman, A., Chapman, K., Servidei, S., Della Marina, A., Uusimaa, J., Roos, A., Mootha, V., Hirano, M., Tulinius, M., Giri, M., Hoffmann, E. P., Lochmüller, H., DiMauro, S., Minczuk, M., Chinnery, P. F., Müller, J. S., & Horvath, R. (2020). Metabolic shift underlies recovery in reversible infantile respiratory chain deficiency. *The EMBO Journal*, 39(23), e105364.

114 年罕見疾病基因檢驗前後 之醫師教育訓練工作坊

《經費由國民健康署運用菸品健康福利捐支應》

本工作坊將於北、中、南、東四大地區舉辦，透過實體課程、專業講座、小組案例討論與 AI 虛擬人平台練習，協助醫師在罕見疾病基因檢測前後提供更完整與專業的解釋與諮詢。

活動時間與地點

北部場：114/05/25(日) · 台大醫學院5樓 502講堂

中部場：114/06/22(日) · 中山醫學大學正心樓 0211教室

南部場：114/08/17(日) · 成大醫學院 第四講堂

東部場：114/08/30(六) · 花蓮慈濟醫院 和氣會議室



對象與方式

課程對象：臨床醫師（尤其是開立遺傳檢驗或需解釋基因報告者）

授課方式：實體課程，結合AI虛擬人平台練習、小組案例討論與專業講座

報名方式

一律採線上報名，免費參加

時間	課程名稱	授課講師(北/中/南/東)
08:30-08:50	報到	
08:50-09:00	Opening Remark	
09:00-09:50	Basics of clinical genetics, disease mechanism, variant nomenclature and ACMG interpretation	蔡立平 / 蘇本華 / 周言穎 / 蔡立平 醫師
10:00-10:50	Genetic counseling in NGS	陳乃琦 / 陳素珍 / 潘慧萍 / 簡純青 遺傳諮詢師
11:10-12:00	The Challenges and Preparations of NGS from the Perspective of Psychological Assessment and Counseling	鄭逸如 / 陳佩雯 / 洪家暉 / 洪家暉 臨床心理師
12:00-13:20	午餐	
13:20-14:10	Overcoming the Pitfalls of Next-Generation Sequencing	李妮鍾 / 陳明 / 張聿民 / 李妮鍾 醫師
14:10-14:20	休息 (分4組討論 · 換教室 · 一組30分鐘)	
14:20-16:40	特殊遺傳性癌症案例討論 張建國醫師 (北/中/東) 林鵬展 醫師 (南)	VUS 判讀討論 陳沛隆 / 蔡孟儒 張聿民 / 李妮鍾 醫師 晚發型遺傳疾病案例討論 徐瑞聲 / 柯瑜媛 潘慧萍 / 徐瑞聲 醫師 粒線體疾病案例討論 陳善安 / 王仲興 周言穎 / 蔡立平 醫師
16:40-17:00	總結與回饋	

基礎臨床基因檢測及遺傳諮詢手冊

Clinical Essential For Genetic Testing And Counseling

發行單位 | 中華民國人類遺傳學會

地 址 | 104 台北市中山區長春路 20 號 6 樓

電 話 | (02)2521-8355、0976-262521

網 址 | <https://www.thgs.org.tw>

發 行 人 | 蔡輔仁 理事長

編輯委員 | 王仲興 / 李妮鍾 / 林鵬展 / 徐瑞聲 / 張聿民
黃淑媛 / 潘慧萍 / 陳素珍 / 陳乃琦 / 陳薈安
簡純青 / 鄭逸如 / 蘇本華 (依姓氏筆畫排列)

審稿委員 | 張建國 / 蔡立平 / 簡穎秀 / 蘇本華 (依姓氏筆畫排列)

出版年月 | 民國 114 年 12 月初版

其他類型版本說明 | 本書另有電子檔，同時登載於學會網站

◎ 本書保留所有權利。欲利用本書全部或部分內容者，須徵求中華民國人類遺傳學會同意或書面授權。

本企劃經費由國民健康署運用菸品健康福利捐支應。

本企劃經費由國民健康署運用菸品健康福利捐支應

Clinical Essential For Genetic Testing And Counseling

基礎臨床基因檢測及遺傳諮詢手冊



衛生福利部
國民健康署

Health Promotion Administration
Ministry of Health and Welfare



中華民國人類遺傳學會
TAIWAN HUMAN GENETICS SOCIETY