

遺傳性失智症的基因檢測與諮詢

文、圖/洪成志、廖敏華、王正如、鄭之雅

台北榮民總醫院精神部行為與基因實驗室

前言

失智症是一種大腦的疾病，其主要症狀是記憶力減退，隨著症狀加重，甚至會有忘記整個事件(經過提醒仍毫無印象)，忘記幾分鐘前發生的事，不知道自己的記憶力有問題，甚至影響到方向感、判斷力、語言表達能力、日常生活能力、工作與社交功能⁽¹⁾。根據台灣失智症協會在民國93年的研究報告，台灣社區失智症的盛行率是：65-69歲為1.2%、70-74歲為2.2%、75-79歲為4.3%、80-84歲為8.4%、85-89歲為16.3%、90歲以上為30.9%⁽²⁾，大約是從65歲之後，每增加5歲就增加一倍(圖1)。

腦血管病變與腦細胞退化是失智症的主要原因。腦血管病變包括腦出血或腦梗塞，腦細胞因缺乏血液供應而死亡。腦細胞退化的失智症則是因為神經細胞本體的退化與凋亡，最主要的疾病有阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)，額顳葉型失智症(frontotemporal lobe degeneration)與路易氏體失智症(dementia with Lewy bodies)。這三種疾病的正確診斷要靠腦組織的病理檢驗，但是活體的腦組織幾乎不可得，臨床診斷的正確率有多高又難以驗證，因此直指病因的基因診斷就很值得參考。最近幾年因為陸續找到更多額顳葉型失智症的致病基因，而使診斷額顳葉型失智症的個案快速增加，到2011年4月15日為止，國際上登錄在阿茲海默氏症與額顳葉型失智症基因突變資料庫(AD&FTD Mutation Database, <http://www.molgen.ua.ac.be/admutations/>)的1027個家族中就有515個家族是額顳葉型失智症^(註1)。

基因突變與失智症⁽³⁾

大部分的失智症都沒有家族病史，更談不上會不會遺傳。有家族史的失智症大約有1-3%，但大多不是典型的單基因遺傳模式。只有不到千分之一⁽⁴⁾的失智症家族史符合高外顯率^(註2)的顯性遺傳模式，這種失智症最有可能是單基因突變所造成。目前已知會造成顯性遺傳的單基因突變點有：會造成阿茲海默氏症的APP, PS1, PS2，額顳葉型失智症的MAPT, GRN, VCP, CHMP2B，路易氏體失智症的SNCA, SNCB, PRNP, LRRK2，腦血管病變而中風的APP, NOTCH3(表1)。另一個與失智症有關，但不是失智症的直接或主要原

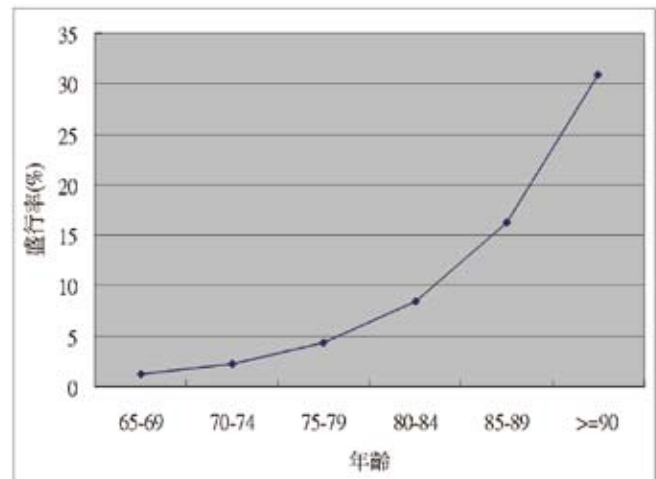


圖1 2004年台灣社區老年人口在不同年齡層的失智症盛行率

表1 不同基因的突變會造成不同型態的失智症

疾病名稱	突變會導致失智症的基因
阿茲海默氏症 (AD)	Presenilin 1 (PSEN1 : PS1)
	Presenilin 2 (PSEN2 : PS2)
	Amyloid Beta Precursor Protein (APP)
額顳葉失智症 (FTD)	Microtubule Associated Protein Tau (MAPT)
	Granulin (GRN)
	Fusion (FUS)
	Chromatin Modifying Protein 2B (CHMP2B)
	TAR DNA binding protein (TARDBP)
	Valosin-containing Protein (VCP)
路易士體失智症 (DLB)	Alpha-Synuclein (SNCA)
	Beta-Synuclein (SNCB)
	Prion Protein Gene (PRNP)
	Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2)
血管型失智症 (VaD)	Notch3, (APP)
庫賈氏病 (CJD)	Prion

因的基因是apolipoprotein E (ApoE)。這個基因在一般人口裡有 $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ 三種常見的型態，稱作基因多型性，不稱做突變^(註3)。ApoE第四型($\epsilon 4$ type)會增加罹患晚發型阿茲海默氏症的機會⁽⁵⁾，帶一個 $\epsilon 4$ 與帶二個 $\epsilon 4$ 的人在65歲之後罹患阿茲海默氏症的機率分別是一般人的3倍與15倍。但是帶 $\epsilon 4$ 的人即使到了65歲仍有超過90%的機會不會罹患阿茲海默氏症，所以 $\epsilon 4$ 只是會增加阿茲海默氏症的機會，不是阿茲海默氏症的必然條件。不像表1所列的基因，那些基因的突變大於

表2 基因突變所造成的失智症大多是早發性的失智症

發病年齡	阿茲海默氏症			額顳葉型失智症	
	PS1	APP	PS2	MAPT	GRN
20-24	1			2	
25-29	15			3	
30-34	37	1		7	
35-39	64	5		8	1
40-44	75	5		17	2
45-49	48	8	2	27	9
50-54	38	22	7	30	27
55-59	20	13	6	14	36
60-64	6	4	3	7	37
65-69	2	1		4	28
70-74	1	P2	2	2	11
75-79			1	1	1
80-84					4

90%會造成失智症，而且大多在65歲之前就發病，很少例外。2008年12月作者將登錄在AD&FTD Mutation Database的每一個家族平均發病年齡與突變的基因逐一列表(表2)，顯示有基因突變的家族大多是早發型的失智症。例如帶有PS1基因突變的人，三分之二在45歲之前就有失智的症狀，90%在55歲之前發作，65歲之後還保持智能正常的不到1%。APP突變的人大多在50-60歲開始出現失智的症狀，MAPT突變的人則多在40-60歲發病，GRN突變的人發病的年齡稍晚，但也很少超過70歲。

許多研究顯示失智症的臨床診斷與病理表現及基因型可能會不一致(圖2)⁽⁴⁾。有時典型的阿茲海默氏症卻有MAPT或GRN基因的突變，而明明是額顳葉型失智症的病人卻出現了PS1或APP基因的突變。我們就遇過幾個臨床診斷與病理表現及基因型不一致的案例，其中一個症狀就像典型的阿茲海默氏症，記憶力、判斷力及工作能力逐漸降低，沒有額顳葉型失智症的人格變化或語言障礙的問題，但他卻有MAPT的突變。另一個45歲的男性病人，早期出現幻聽及思想傳播的症狀，在精神科被診斷為精神分裂症，後來因為腦部磁振造影(MRI)顯示個案兩側額葉區明顯的萎縮，單正子射出電腦斷層掃描(SPECT)顯示兩側上額顳葉區血液灌流降低，而變更診斷為額顳葉型失智症；根據此診斷，我們在額顳葉型失智症的基因群裡找了半年都無所獲，最後卻在會造成阿茲海默氏症的PS1

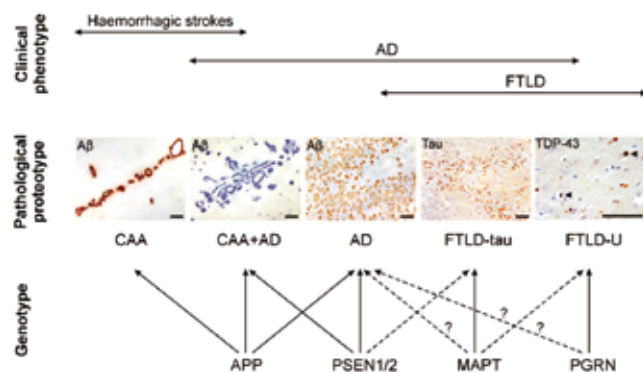


圖2 失智症的臨床診斷、病理表徵與基因突變不完全一致。AD=阿茲海默氏症；FTLD=額顳葉型失智症；CAA=腦血管類澱粉病變；PGRN=GRN⁽⁴⁾

基因上找到突變。另外，會造成阿茲海默氏症的APP基因某些突變點，特別容易有腦血管的類澱粉病變(cerebral amyloid angiopathy, CAA)(圖2)，造成腦血管破裂出血，而被診斷成血管性的失智症。我們就有一個個案，他的父親與一個弟弟都因為腦出血而失智，他是阿茲海默氏症，因此病歷上的記錄是「沒有家族史」，但我們卻發現他的APP基因有Gln347Arg的突變。

遺傳性的失智症

遺傳性的失智症要符合下列二個條件才比較有機會找到基因突變的病因：(一)早發型的失智症：已知的遺傳性失智症大多在65歲之前就發病(表2)，一個家族裡有多人在65歲之前就罹患失智症比較有可能是單一基因突變所造成。有時會遇到一個家族裡有二個或三個人在80歲之後有智能減退的問題，如果認為這樣就是有明顯的家族史而去篩檢他們的基因，大多會失敗，因為年紀大的失智症本來比率就很高(圖1)，發生率高的個案聚集在同一個家族本來就很常見，不一定是遺傳所造成。(二)顯性遺傳的家族史：因為已知的失智症基因都是顯性遺傳，因此遺傳性的失智症就應該會有顯性遺傳模式的家族史。顯性遺傳的疾病是只要有一個基因異常就會出現病症的疾病，而該異常基因又一定來自雙親，因此除非早逝無法確認，向上延伸的直系血親一定每一代都有一方會罹病，所以在族譜圖上會呈現「垂直遺傳」的樣子(圖3-A)^(註4)。臨床上

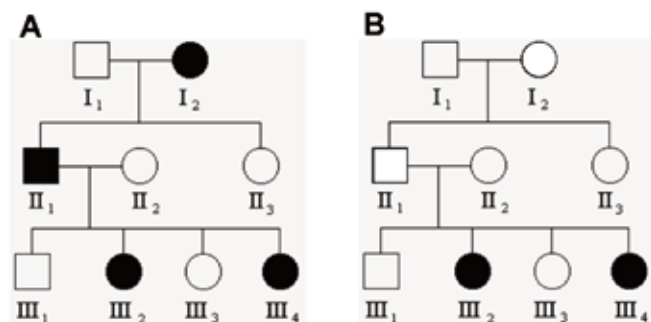


圖3 顯性遺傳與隱性遺傳的族譜圖有明顯的差異

常見各種家族史，但並非家中有人發病就符合顯性遺傳，例如圖4的(a)，箭頭所指的個案的父母在70、80歲時都沒有失智的症狀，那麼指標個案的病因就不太可能是顯性遺傳的基因突變所造成(除非是新突變或沒有血緣關係)^(註5)。(b)的情形雖然很像垂直遺傳，但此圖的斜線表示不同的疾病，因此也不符合顯性遺傳的規則。(c)雖然有二個失智症的病人，但是病人為夫妻關係，不是血緣關係，因此不可能是遺傳造成。(d)的父母都沒有失智症，好像不符合顯性遺傳的法則，但父親有可能因為早逝而尚未顯現失智的症狀，所以是可能的顯性家族史個案。

遺傳諮詢

在遺傳諮詢之前，為了解被諮詢者對失智症、遺傳與基因檢測的認知，我們會先讓被諮詢者填一份問卷，問題包括：如果帶有突變基因能否事先預防或獲得治療？如果帶有突變基因，65歲之前發病的機率為何？突變基因會遺傳給下一代的機率為何？如果確定有基因突變您會如何？…等，諮詢之後會再重填一次問卷，以明白他們了解的程度。有時這樣的過程還無法讓被諮詢者真的理解遺傳的原理，釐清錯誤的觀念，或者讓一起諮詢的親屬都放心，就需要再預約第二次或第三的諮詢，直到被諮詢者有正確的認識而且取得共識，我們才能確認他們做基因檢測的意願。我們大多讓二個或更多親屬一起進行這樣的過程，這樣他們才能在諮詢期間，在知識上有所討論，在心理上相互支持，對於要不要做基因檢測才能考慮得更周延，基因檢測的結果如果是基因有突變時，也才有

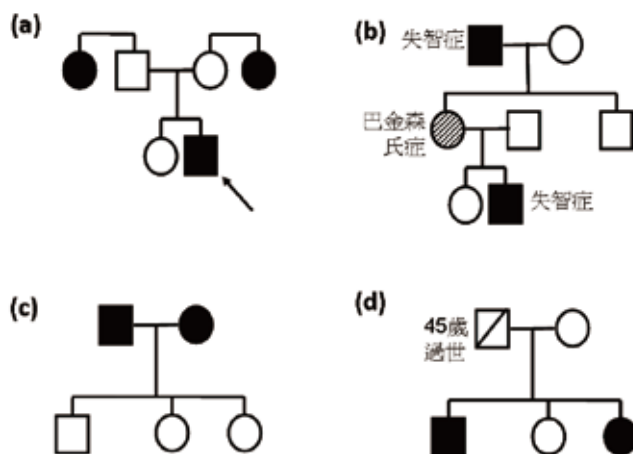


圖4 「有家族史」不一定符合「顯性遺傳」

人來照應。雖然最令人擔心的是告知「您有某某基因突變」後，當事人會有過度負面的念頭，但實務經驗卻很少遇到這樣的情況，因為在詳細的解釋與諮詢之後，還願意接受基因檢驗的人，大多已經抱著「得之我命，不得我幸」的心態，或者深深覺得「不確定反而更惶惶不可終日」，因此知道「有某某基因突變」時，很少反應強烈的，半年後的追蹤也大多維持平靜，有些人則因為確定了病因，而更積極去工作與生活，不再亂吃偏方與盲目求醫，把存下來的錢做更好的規劃。

臨床案例^(註6)

目前轉介到我們實驗室且符合遺傳性失智症的家族共21個(主要來源是台北榮民總醫院神經內科劉秀枝教授、王署君主任、傅中玲醫師與王培寧醫師的轉介)，其中17個家族診斷為阿茲海默氏症，四個家族診斷為額顳葉型失智症。17個阿茲海默氏症家族中有8個確定有PS1基因的突變，1個有APP基因突變；4個額顳葉型失智症家族中1個有MAPT基因突變，1個有PS1基因突變。總計在體顯性遺傳失智症病人找到基因突變的機會大約是50%(表3)。相信將來所知的基因更多，檢驗的技術更優異且價廉時，比例一定會更提昇。

案例A(圖5)

A(III-10)先生(箭頭所指)48歲，原本是一名業務

表3 轉介到本研究室的家族性失智症個案

發病年齡	轉介個案	不符顯性遺傳	有顯性遺傳跡象	突變基因
20-24				
25-29				
30-34	1	0	1	
35-39	8	1	7	3(PS1); 1(tau)
40-44	1	0	1	1(PS1)
45-49	10	4	6	4(PS1)
50-54	14	9	5	1(PS1); 1(APP)
55-59	3	2	1	
60-64	2	1	1	
65-69	2	1	1	
70-74	3	1	2	
75-79	1	0	1	
80-84	1	0	1	
家族總數	46	19	27	11
<60歲發病	37	16	21	11 (52%)

員，因為記憶力變差轉任事情較單純的送貨員。他的父親及父親的兄弟姐妹都有記憶退化的問題，發病年紀差不多都在50歲上下，他們發病後的症狀，根據A先生的太太描述，是反應遲鈍，看起來傻傻的，有時候就會迷路回不了家。A先生的堂兄弟姐妹有許多人也出現與上一輩相同的狀況。因為這樣，A先生的太太很擔心自己的下一代也無法倖免，因此2005年帶A先生來做遺傳檢測。在說明檢驗結果的那一天，A先生的大哥(Ⅲ-6)(60歲)、三哥(Ⅲ-8)(54歲)及另一個堂哥(Ⅲ-4)(64歲)也一起來，他們想了解為什麼這個家族有這樣的厄運。我們向家屬解釋：如果早發性失智症為顯性遺傳，當父母其中一人帶有突變的基因，子女有一半的可能會遺傳到有相同突變的基因，而A先生的姑姑及伯父每一個人都遺傳到突變基因的情狀只是恰巧，不代表A先生的家族遺傳機率就是100%。至於未發病的血親的基因檢測，則必須先確定A先生有造成失智症的基因突變之後，才能進行檢測。他的兄長在聽完解說後，都說如果能找到致病的基因，他們也要做基因檢測。

在知道A先生的失智症是PS1基因突變所造成的之後，A先生的太太暫時不想把檢驗結果跟女兒說，因為女兒剛生完小孩，擔心給她增添煩惱。之後A先生的大哥(Ⅲ-6)(60歲)、三哥(Ⅲ-8)(54歲)及另一個堂哥(Ⅲ-4)(64歲)就一同前來作基因檢測。在遺傳諮詢的過

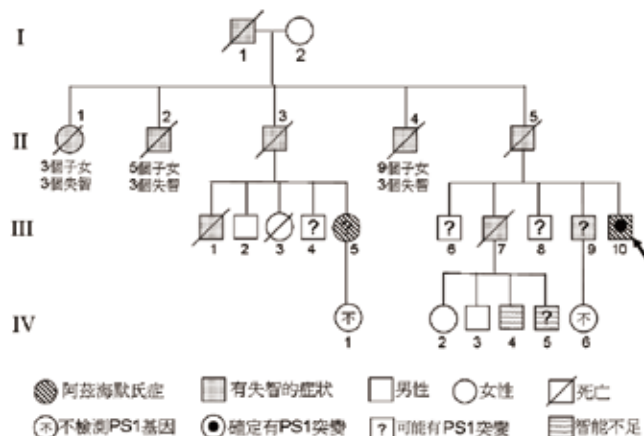


圖5 A家族

程，我們發現Ⅲ-6與Ⅲ-4多年來都一直擔心著自己不知道哪一天會發病，雖然做了許多準備與安排，但仍經常忐忑不安，不知所措。Ⅲ-8則比較坦然，覺得該來的總是會來，沒什麼好擔心的。

二個月之後，三人一起來看檢驗的結果，似乎都認定自己難逃宿命的安排，檢驗的結果只是讓他們知道答案而已。當我們把三人都沒有遺傳到突變PS1的檢驗的結果攤在他們的面前，他們一點都不覺得高興，反倒頻頻問著「怎麼可能？」，「你會不會弄錯了？」，「哪有這麼巧？」…。在仔細說明我們的檢驗過程，並逐一出示實驗的圖譜之後，他們才開始半信半疑，但最少又問了五、六次「這是真的嗎？」，「醫師會不會是在安慰我們？」

Ⅲ-4把基因檢測的事告訴已經發病的妹妹(Ⅲ-5)之後，妹妹(Ⅲ-5)就與先生來做遺傳諮詢與基因檢測。先生描述太太(Ⅲ-5)的症狀，在56歲開始出現記憶退化，常常忘記家人交代的事情或自己要帶的東西，開始有症狀後就一直在某醫院接受治療，至今(2006年)發病已經三年，但仍可獨自出門購物或看診。先生默禱太太也能像哥哥(Ⅲ-4)那樣，沒有遺傳到突變的PS1基因，那就有康復的機會，也不必擔心女兒的遺傳問題。二個月之後，先生知道太太的病因是家族遺傳的PS-1基因突變時，失望之情，溢於言表！他說雖然心裡有數，但之前總還抱著一絲絲希望，到處求醫，甚且耗盡積蓄，追逐偏方。如今既然命運已定，他準備

提早退休，趁太太還能到處走動的時候，多陪陪她，帶她到處去旅行，讓她僅存的智能留下美好的回憶。至於女兒，才剛訂婚，怕影響到她的心情，只能過一陣子再告知基因檢測的事。這整個過程，太太都在旁邊帶微笑，偶而問些毫不相關的事，看不出擔心或憂愁。

III-9的太太從親戚中知道這些基因檢測的事，雖然先生兩年前(49歲)就開始健忘，經常忘記太太講的話，但她很怕知道自己先生確實有這個病，也擔心確定診斷之後保險會無效^(註7)，所以一直迴避著。二年後III-9的病情已經嚴重到親戚與左鄰右舍都知道，不僅經常迷路，無法料理個人的日常生活與整潔，還時常因猜忌疑心而怒罵吼叫，2008年時III-9的太太決定面對現實，徹底了解先生為什麼會變成這樣。檢驗前的基本測驗發現III-9的太太有著許多的誤解：以為失智症會隔代遺傳，即使檢驗的結果是正常又怎麼樣，下一代還是會有可能得失智症；又認為只要找到病因就可以對症下藥，但若是檢查出來，確定是先天(遺傳)造成的疾病，那保險就不能理賠了^(註8)，所以遲遲不敢讓先生做檢查。還有外表與個性酷似父親，連血型也相同的女兒，哪有機會不遺傳到爸爸的失智症，因此她不希望女兒做基因檢測。女兒目前就讀研究所，知道家裡的狀況，對這個疾病的遺傳也有充分的認識，但貼心地順著媽媽的意思，不做基因檢測。

一年之後IV-5(26歲)被伯父(III-6)帶來做檢查。伯父表示近日與個案接觸，覺得姪兒(IV-5)痴痴傻傻的，動作緩慢，他似乎不太能理解，也很容易忘記跟他講過的話，他擔心姪兒的失智症已經發作。經過簡單的智能評估發現IV-5的MMSE是17分，比正常人的27-30分低很多。之後我們與IV-5的姊姊(IV-2)連絡，了解到個案從小反應就比較慢，跟他講話都不會有太大的反應，交代的事情常常要一再提醒才會做到，國小與國中都是念啟智班。IV-5的二哥(IV-4)(28歲)小時候成績也很差，國小與國中都唸啟智班。當我們告訴伯父(III-6)IV-5的問題應該是智能不足而不是失智症時，伯父說IV-5的母親似乎有精神方面的問題，總是覺得她怪怪的。因此我們也檢查IV-5的FMR-1基因，看看是不是FMR-1基因突變所造成的智能不足⁽⁶⁾。結果IV-5的FMR-1正常，但是有PS1基因突變。雖然有少數PS1基因突變的個案在二十幾歲就發病，但是沒有幼年就發

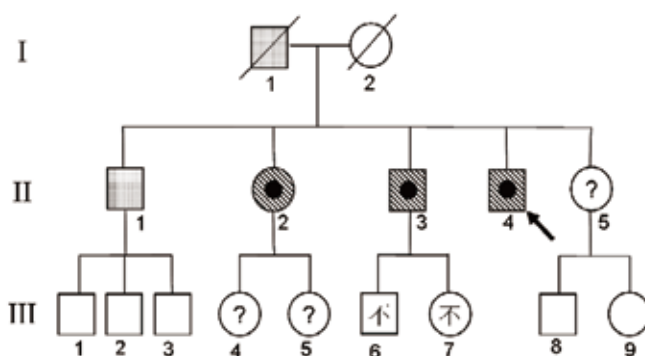


圖6 B家族

病的案例，因此IV-5從小到现在的智能問題應該與這個家族的失智症無關，只是IV-5到了四、五十歲時，應該會因為有突變的PS1基因，而使已經較弱的智能再退化。

案例 B (圖6)

B先生(箭頭所指，II-4，45歲)原本從事業務工作，是個個性溫和的人。兩三年前自己開設貿易公司，因經營不善而倒閉，心情大受打擊，個性開始變得緊張、焦慮不安、易動怒，老婆因此離開。之後B先生情緒更加不穩，常有悲傷想法、容易哭泣，有時則高談闊論，講一些不切實際的東西，堅持自己的想法，拒絕接受他人的意見；與鄰居有一點小摩擦就大發脾氣，受到一點言語刺激的刺激就會激動得亂摔東西，甚至動手打人。B先生還懷疑別人要害他，許多人都在欺負他，有時候還看到鬼魂，於是家人把他帶去看精神科。二、三年之後，B先生變得很健忘，經常把水壺燒乾了還渾然不覺，再三忘記錢放在哪裡，並且購買重複的東西，不停地搜尋隨身攜帶的筆記本與電話簿，也變得不會使用本來熟悉的電腦。妹妹在精神科醫師的轉介下，請B先生來做基因檢測。

檢驗的結果確認B先生的精神問題與記憶退化是PS1基因突變所造成。一直幫著媽媽在照顧B先生的妹妹(II-5)想要把這件事告訴其他家人時，才驚覺二哥(II-3，47歲)在幾個月前被診斷出阿茲海默氏症，大哥(II-1，51歲)也不太對勁了，加上幾年前就已經發病的大姊(II-2，49歲)，兄弟姐妹都如此，自己豈能倖免。

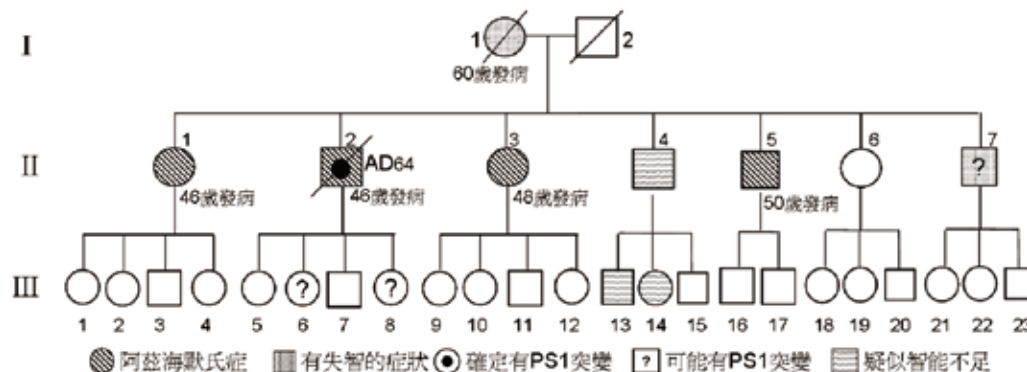


圖7 C家族

II-5問我可不可以先檢查她的兒子(21歲)和女兒(18歲)的基因，以便她及早替他們做安排。經過解釋，她才明白如果她沒有遺傳到突變的基因，那麼她的子女就不需要做基因檢測，除非她的先生另有顯性遺傳的失智症家族史。於是II-5在先生的陪同下完成檢驗前的遺傳諮詢，然後決定做基因檢測。

II-5在等待報告的期間，經常與先生討論這件事，她說如果確定自己有突變的基因，不免會難過，但一定會盡快重新站起來，積極安排未來的生活，多跟小孩去旅行，讓自己多享受生活，不再只是賺錢；她會偷偷把遺書寫好，做好財產分配，以免將來發病的時候，家人都不知道自己的私房錢藏在哪裡。II-5從諮詢之後，跟先生都看開了，覺得生活不需汲汲營營地追逐名利，偶爾也該享受一下生活，於是在等待結果的這段時間內，他們去東部悠閒地度了兩次假。然而出乎意料事發生了，竟然檢測結果是「沒有遺傳到突變的PS1基因」，當下II-5的第一個反應是「糟糕了」，她認為這樣她就好像成為這個家的逃兵，沒有這個包袱反而「不好意思」，甚至「沒有臉」去關心已經發病的哥哥姊姊，因此請求我們千萬不要對他家人提及這次檢測的事。

II-3的兒子和女兒在初次諮詢的過程即掙扎不已，他們二度到診間外討論之後又進來，最後決定不要做基因檢測。二個月之後他們又回來，問了相同的問題，仍然決定不做基因檢測，但也說，說不定之後會改變心意。

II-2的二個女兒在幾年前抽血之後一直沒有來看

結果，這次家族的騷動之後，II-2的大女兒(III-4)終於鼓起勇氣來看報告，結果是「有PS1突變」。III-4回去哭了很多天，之後心情一直不好，直到她逐漸知道，很多科學家都在為尋找失智症的治療努力，而且近幾年有一些進展，她才變得有所期待而比較平靜。III-4的父親為此很懊惱，後悔不應該讓女兒做這個基因檢測，也決定不讓二女兒(III-5)來看報告，但卻再三拜託我們，偷偷告訴他二女兒的檢驗結果，以便讓他早做安排。2010年六月III-4的父親說III-4想要懷孕生子，希望小孩能避開這個遺傳，我請他們參考D小姐的經驗，並提供胚胎著床前基因篩選技術的相關訊息⁽⁷⁾。

案例 C (圖7)

2007年初C小姐(III-8)與姊姊(III-6)來信尋求基因檢測。信上說她們在媒體上看到「有些阿茲海默氏症會遺傳」的報導而感到不安，因為父親的兄弟姐妹陸續發病，她們覺得這個疾病的遺傳率似乎是無可倖免。父親(II-2)因為早發性失智症及其他併發症，已經在五年前過世，可是當時他們的父親有加入「ApoE基因的研究」，希望能找出父親的DNA，確認是否有基因突變，然後她們才能知道自己是否會有相同的宿命。

在確認身分並找出她們父親的DNA(編號為AD64)之後，C小姐(III-8)與姊姊來做遺傳諮詢，然後我們才開始篩檢她們父親的DNA，結果是有PS1基因的突變。2007年1月C小姐姊妹與他們的先生到實驗室了解父親的檢測結果。C小姐姊妹照顧過父親，也看過

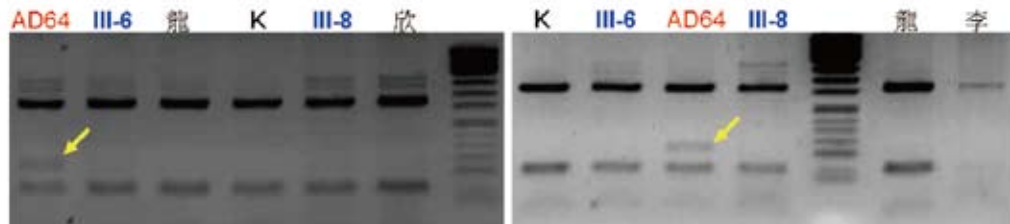


圖8 III-8與III-6都沒有遺傳到父親的PS1 M1461突變「龍」、「K」、「欣」、「K」是已經確定沒有PS1 M1461突變的人。左右二邊是二次獨立的實驗。

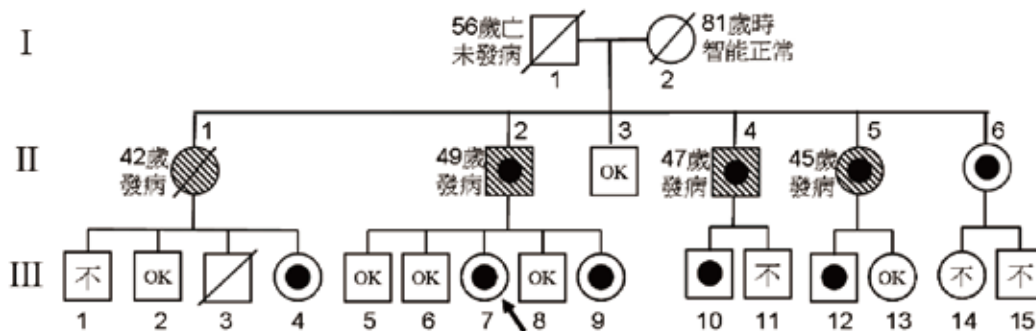


圖9 D家族

家族中其他長輩生病的樣子，所以對失智症的症狀很了解，先生則是在這次諮詢才對這個疾病有較多的了解，包括目前還無法治療或預防。再次提醒他們遺傳的機率，解釋何謂顯性遺傳，之後填寫後測問卷確認他們都已經了解失智症基因檢測。C小姐姊妹在檢驗前的遺傳諮詢都表示她們覺得自己遲早都會發病，所以即使確認帶有突變基因，她們也不會覺得太意外，反而早點知道結果可以為人生做規劃。經過解釋，她們才了解每個人遺傳到突變基因的機率是50%，並非原本所想的100%，父親的兄弟姐妹這麼多人發病只是運氣比較差而已。經過遺傳諮詢之後，她們釐清了許多對於早發性失智症的疑惑及觀念，也比較認真評估自己能否承受基因檢測的結果。我們提醒她們，如果在等待報告的期間後悔，或擔心自己不能承受結果，可以中止檢驗，或者不要來看結果，或要求將她們的DNA銷毀。

經過六個月之後^(註9)，C小姐(III-8)才來預約看檢驗結果的日期，她沒有跟姊姊(III-6)一起來，因為她要與先生一起來看結果，知道結果後，再告訴姊姊。C小姐覺得自己一定會帶突變基因，所以就算是壞消息

也不會無法接受，她說如果她有突變的基因就不生小孩，會努力存錢以備將來發病的時候可用。姊姊因為工作太忙，又一直認為自己有突變基因的機會很大，所以拖著沒有來看結果。結果C小姐沒有遺傳到父親的突變基因，她把喜悅告訴姊姊(III-6)之後，姊姊就與她一起來看結果，結果如圖8，她們看到結果時，相擁而泣，久久不能言語。

案例 D (圖9)

D小姐(III-7)在11年前就知道自己帶有與父親(II-2)一樣的PS1突變。當時由於家族有多位成員在四五十歲時就有記憶退化的問題，在互相商量之後，分批做了遺傳諮詢與基因檢測。D小姐回憶當時檢測前不會感到焦慮，因為家族中那麼多人失智，覺得自己應該也無法置身事外。檢測後知道自己果然有帶突變基因，心情竟比檢測前更平靜。因為擔心自己將來成為家人的負擔，她更努力工作，積極生活，並且做保險規劃及理財。D小姐在十年後回想起來，覺得還好做了基因檢測才能及早做規劃，把握發病前的時間。她說知道檢測結果後比較困擾的事就是常常不自主地就會思

索可能發病的年紀。檢測後她開始特別注意失智症的相關訊息，看相關書籍，常參與教會與失智症團體的活動，與其他失智症家屬做經驗分享，並捐錢給幫助失智症的團體。她開始大量閱讀，勤動腦筋，有一陣子甚至覺得記憶力與判斷力都比以前還要好。D小姐有時候會建議其他家族成員接受基因檢測，她覺得這樣可以屏除一些怪力亂神的想法，才不會像奶奶(I-2)那樣，一直以為自己做錯了什麼事，子孫才會這麼歹命。

D小姐(III-7)已懷孕8週，她這次來的目的是要做胎兒的產前基因檢測。我們告訴她這必須會診婦產科，如果因為PS1基因突變要做人工流產，可能需要榮總的人體試驗委員會(IRB)同意。D小姐說她已經在另一家教學醫院做產檢，所以她只要10年前的檢驗報告即可，她會與她的產科主治醫師討論。在諮詢中，D小姐同時告訴我們其他家人的現況：父親(II-2)已發病13年，由家裡的外傭照顧，時常出門活動，白天送至日間照顧中心由專業人員照顧，每天做復健刺激腦部，雖然無法行動但意識清醒。二叔(II-4)起初退化得很快，但退化到一個程度好像停住了，近幾年都沒甚麼變化。妹妹(III-9)時常出國玩，去國外打工遊學，做很多方面的學習，不想結婚生子。小姑姑(II-6)當時知道自己帶有突變的基因之後，說她其實不相信基因有那麼可怕，她認為自己腦袋清楚，身體健康，生活規律，飲食正常，無不良嗜好，還經常吃抗老化的健康食品，一定不會得失智症，但是她還是替自己多保了一些失能險。現在小姑姑已經不認得人，不會說話，住在安養院。

2010年5月D小姐說，去年她在另一家教學醫院做羊水細胞基因檢驗，結果是胎兒與她有一樣的PS1突變，於是她做了人工流產。之後她與男友想要做胚胎著床前基因篩檢，挑正常的胚胎來懷孕⁽⁷⁾，可是台灣的法令規定必須有婚姻關係的人才可以做試管嬰兒，為此她感到失落與些許的後悔。最近她的妹妹(III-9)也懷孕了，她建議妹妹不要做胎兒的基因檢查，直接把小孩生下來，給他最好的照顧，最好的準備，好好地過每一天的日子就好了，不需要為50年後的事而杞人憂天。

結語

Evans等人在2001年發表在British Medical Journal的文章⁽⁸⁾，以一個簡圖表示，已經可以治療的遺傳疾病，病前的基因檢測才有意義，還無法治療的疾病，病前的基因檢測有害。Evans等人顯然以為不好的事只要裝作不知道就會沒事，他不認為有些人喜歡事事都能預先規劃預先準備，有些人則是愈不確定就愈會擔心與痛苦。「倫理」就是人倫的道理，「人倫」應該多尊重當事人與家屬的感受及意願，「倫理」不應該只是社會規範及是非善惡，更不應該被專家自以為是的道德標準所挾持。1995年美國加州的一名全身轉移的甲狀腺癌病人控訴一名醫師業務過失，因為那名醫師在治療這名病人的母親的甲狀腺癌時，沒有告訴那個母親甲狀腺癌是顯性遺傳，其子女應接受定期檢查。加州最高法院判決：「醫師有責任對病人的直系血親提出可能罹患遺傳疾病的警告」。1996年另有一名大腸癌病人對一名醫師提出告訴，因為那名醫師在30年前知道，原告的父親罹患多發性息肉直腸癌，卻沒有告知這種癌症是顯性遺傳。紐澤西州的中審法庭判決那位醫師業務過失，將其不動產處以假扣押，最高法院也駁回那名醫師的上訴⁽⁹⁾。這樣的判例與我們的信念相符，我們認為，預知尚無法治療的遺傳疾病雖然殘酷，醫療人員卻不能因此而剝奪病人與家屬知的權利，就像醫師對於已經無法挽回的末期癌症，不能不告知一樣。對於早發又有顯性遺傳跡象的失智症家族，醫師應當告知遺傳的風險，或者轉介遺傳諮詢。至於是否要做發病前的基因檢測，則應讓病人與家屬充分了解之後，再做決定。

附註

1. 新發現的基因比較容易被發表而登錄在此網頁也是額顯葉型失智症比率偏高的原因之一。
2. 帶有突變基因(顯性遺傳一個對偶基因突變，隱性遺傳二個對偶基因都突變)的個體會顯現出臨床病徵的比率叫做外顯率。當一個個體帶有某一顯性遺傳的突變基因，百分之百都會顯現臨床病徵時，稱為完全外顯率(complete penetrance)，全部或大部分會顯現出臨床病徵者，稱為高外顯率(high penetrance)。
3. 整個群體的變異發生率>1%就稱為多型性，若變異發生率<1%則視為基因突變。

4. 隱性遺傳的疾病則必須來自父親與來自母親的那個基因同時異常才会有病症，而父母本身因為只帶有一個異常的基因而沒有病症，祖父母也沒有病症，因此族譜圖與顯性遺傳所呈現的「垂直遺傳」很不一樣，上一代的人都沒有這個病，卻突然在某一代出現一個甚至多個這個病的子女(圖3-B)。
 5. 如果所檢查的個案是這個家族的第一個突變，他(她)的父母與兄弟姐妹就不會有這個病症，但她的子女與後代還是會呈現顯性的遺傳模式。
 6. 為了避免辨識出特定的家族，此文所出現的所有族譜圖，部分的子孫人數或性別已經做了變更。
 7. 依據目前保險法的規定，醫療險的理賠定義是投保之後才產生的疾病，對於此種未公開、未治療、未有病史之人，保險公司並無抗拒理賠的理由，投保時被保險人也無告知之義務，因為目前要保書上尚未有此選項，要求提供告知。曾詢問某大保險公司理賠副總，回覆目前仍以既有法令為主，此事並未觸法，但早晚保險公司會隨著基因檢測的盛行而加入評估。
 8. 先天性疾病，如心臟瓣膜缺損、血友病、地中海型貧血，即使發病之前買醫療保險，以後仍不會理賠。但遺傳造成將來才發生的病，若在病發前即購買醫療險，仍屬於可理賠範圍。如購買壽險，則二年後不論任理由，保險公司皆負保險理賠責任。
 9. 已知突變點的檢驗，只要二個月就一定會有確定的結果；未知突變點的檢驗則需要六個月，而且只有一半的機會能找到突變的病因。
- 台灣精神醫學，1997;11:188-194。
7. 蘇怡寧：淺談胚胎著床前基因篩選技術，臺大兒童醫院通訊第45期，2006，http://www.genes-at-taiwan.com.tw/genehelp/Sense/PGD_951225.htm, accessed 2010/10/01
 8. Evans JP, Skrzynia C, Burke W.: The complexities of predictive genetic testing. Br Med J 2001;322:1052-1056.
 9. McAbee GN, Sherman J, Davidoff-Feldman B.: Physician's duty to warn third parties about the risk of genetic diseases. Pediatrics 1998;102:140-142.

參考文獻

1. 王培寧、劉秀枝：別等失智症上身，初版，台北市，台灣商務印書館，2010:11-15。
2. 行政院衛生署93年度委託台灣失智症協會「台灣失智症機構照顧需求之調查-長期照護機構失智症患者之盛行率調查」研究報告，失智人口知多少，http://www.tada2002.org.tw/tada_know_02.html, accessed 2010/10/01.
3. 洪成志：阿茲海默氏症的基因檢測與遺傳諮詢，應用心理研究，2000;7:143-155。
4. van der Zee J, Sleegers K, Van Broeckhoven C.: The Alzheimer disease - frontotemporal lobar degeneration spectrum. Neurology 2008;71:1191-1197.
5. Hong CJ, Liu TY, Liu HC, et al.: e4 allele of apolipoprotein E Increases risk of Alzheimer's disease in a Chinese population. Neurology 1996;46:1749-1751.
6. 徐如維、洪成志、藍祚鴻等：一個智能不足家族的遺傳諮詢，