

# X染色體脆折症

曾慶誠

智能障礙 (Mental retardation; MR; 以下簡稱智障) 通常是指患者智商 (IQ) 低於70, 在群眾中之盛行率約為百分之三, 而嚴重至無法獨立生活者約占百分之一。已知許多先天和後天性因素會造成智障, 但病因不明的情況仍高居30%至50%。部份智障患者是與染色體或DNA異常有關; 其中最為人所知是唐氏症, 因多一支21號染色體所造成, 其發生率約為八百分之一, 胎兒罹患之機率與性別無關。曾孕育有唐氏症胎兒婦女, 除年齡因素與本身所具有的平衡性染色體結構異常外, 日後再次發生的機率不高, 也不會有「家族聚集」的遺傳特徵。目前民眾對此症的產前篩檢, 已有較多的認知與警覺。

隨著分子診斷快速進展, 愈來愈多的「突變基因」被證實與智障有關, 有些也會有「家族聚集」的遺傳特徵, 其中因其盛行率較高, 而倍受西方國家重視的, 當屬「X染色體脆折症 (Fragile X syndrome; FXS)」。此症成年患者的平均IQ值在男性約為40, 女性通常症狀較輕, 彼此間差異也大, 少數甚至沒有智障問題; 其他特徵可能包括: 耳大、長臉龐、過動現象、不易專注、語言障礙、

害羞、不願和他人有目光對視和類似自閉症等, 以及男性患者在青春期後, 其睪丸體積可能較其他同齡者顯著為大。

關於FXS的診斷性檢驗方面, 1978年起所採用的染色體分析, 於1992年以後已逐漸被更精準的FMR1基因檢驗所取代, 也衍生更細緻的篩檢與診斷運用。主要是在該基因中, 有段CGG三核苷酸的「重覆序列», 因其「次數」的不同, 而具有不同的臨床意義。依其在親子遺傳過程中的「穩定度」可分為四類: 次數小於45次者為「正常」型, 在遺傳過程中極穩定; 介於45-54屬「中間」型, 遺傳過程中可能會有很小的增加; 絕大多數的FXS患者所具有的「全突變 (full mutation; FM)」型, 其次數會超過200, 甚至高達幾千次, 伴隨的甲基化使基因正常功能喪失, 因此致病。

還有一種其CGG次數介於55-200者, 稱之「準突變 (premutation; PM)」型; 攜帶者雖沒有FXS表徵, 但其CGG重複在遺傳過程中很不穩定。最奇特的是, 此PM型突變基因經「父親」傳給女兒時, 會改變幅度往往不大, 甚至還會減

通訊作者: 曾慶誠 醫師

電話: 886-6-281-2811 ext 52621

傳真: 886-6-251-1235

地址: 710 台南市永康區中華路901號 奇美醫學中心病理部

電子郵件: 530001@mail.chimei.org.tw

少；然而，經由「母親」傳給兒子或女兒時，就容易發生大幅的增加，甚至會暴增到FM範圍，使胎兒致病。此類風險機率與母親本身CGG次數，呈正比關係；當CGG次數介於55-69時，預估風險約為5%；70-79為30%；80-89為60%；90-99為80%，而次數大於100時，此風險幾近100%。

以白人族群為主的西方國家，多年研究資料的共識認為，FXS的盛行率在男性約為1：4000，而女性約為1：8000；至於本身雖無FXS症狀，但帶有PM或FM突變基因的「傳遞者」，其盛行率在男性約為1：885；而女性因具有兩支X染色體，其盛行率約為1：291。由於FXS迄今仍無法有效治療，但基於突變基因傳遞者之高盛行率、產前基因檢驗就可防範、以及家族聚集性的擴張效益等特性，使得FXS的認知推廣與各類研究，在西方先進國家中，是各界人士都極重視的議題，其中也包括檢驗技術的研發和改進，期能以準確、快速又便宜方式，提供廣泛性的篩檢，來提高防範措施效益。

同期間亞洲的先進國家所發表研究報告卻很少，根據零星的報告及臨床經驗似乎顯示，亞洲人種的FXS盛行率遠低於西方國家。2005年在國內許多醫師的合作下，美國醫學遺傳雜誌刊載一篇來自台灣的大型研究報告，除證實偏低的FXS盛行率外，文中我們還有根據其他分析資料，推測在亞洲人種中的FXS盛行率，或許只有西方國家的三分之一。此外，針對我國孕婦所進行的突變基因篩檢，我們初步數據顯示，其盛行率也低於西方國家。

然而，*FMR1*突變基因確實存在於台灣民眾的事實，卻不容忽視，畢竟目前雖無法提供FXS病患有效的治療，但此症卻可以藉產前基因檢查來防範的。在過往診斷案件中所呈現許多極沉重的現象，值得我們重視與努力，包括（一）許多家庭有兩位以上的FXS患者；（二）因患者都是遺傳「母親」突變基因所致，往往帶給這些女性極大的壓力；（三）不少已獲FXS確診的家庭，不願將此診斷與相關風險，讓其他亦可能涉及的家族成員知道，進而錯失極重要的防範性篩檢！

基於以上的需求，多年前在奇美醫院及政府的支持下，我們已自行開發出一組成本不高的*FMR1*基因檢驗，其準確性也獲相關國際期刊與國內專家的認同，適合推廣來服務國人。（一）以免費方式針對疑似患有FXS「男性」患者，先進行初步基因篩檢，然後再就高度疑似具突變基因者，提供廣為專業認可但較複雜的「南方轉漬分析（Southern blot hybridization; SBH）」來確認診斷。（二）針對「女性」檢體的特殊需求，我們所開發的SBH檢驗，因其解析度的大幅提高，可正確分辨絕大多數受檢者是否帶有突變基因，只有少數的狀況下，需另以相對昂貴的PCR套裝商品試劑與儀器來加以確認。

最後，基於產前遺傳篩檢認知與警覺的推廣，建議當家族成員中有以下狀況，包括：已知攜帶有*FMR1*突變基因、原因不明之智障、發展遲緩或有自閉傾向，請「務必」提早接受*FMR1*突變基因篩檢，以確認或排除相關風險。當然，

在沒有以上狀況下，也曾有一些孕婦因接受篩檢，而意外發現自己帶有突變型*FMR1*基因。

## 後紀

藉此向前成大醫院病理部蘇益仁主任及統一企業高清愿總裁致謝，在他們的支助下，1996年我得以前往美國明尼蘇達州梅約醫學中心（Mayo Clinic）進修半年，回台後方能展開一系列我偏好的「技術研發」，進而導入臨床運用來實質服務民眾。



生物醫學  
BIOMEDICINE JOURNAL