

海洋性貧血是遺傳疾病 台灣帶因者佔人口約 6%

~奇美醫提醒婚前/孕前/產前作血液檢查 夫妻為同型帶因者
胎兒須接受海洋性貧血之產前遺傳診斷

奇美醫學中心婦產部主治醫師 彭依婷

海洋性貧血，又稱地中海貧血

海洋性貧血最早被關注是在地中海沿岸國家，所以又被稱為地中海貧血。實際上台灣、東南亞、南亞、中國、中東、非洲等地區也都是盛行區。推測的理論是海洋性貧血和鐮刀形貧血帶原者較容易在瘧疾盛行地區存活下來，所以這兩種血液疾病基因分佈多在亞熱帶及熱帶地區。



主講者婦產部主治醫師彭依婷及其講題

海洋性貧血為一種遺傳疾病，病人製造血紅素的基因缺陷，因此製造血紅素的能力異常。根據疾病嚴重度會有程度不一的貧血，及其他相關的臨床症狀：包含鐵質沉積、黃疸、生長遲緩、骨骼變形等。重度病人須終身輸血或接受骨髓移植，才能維持生命，對病人及家庭造成極大負擔。

台灣地區帶因者佔全國總人口約 6%，其中 4.5%為甲型海洋性貧血的帶因者(以下簡稱甲型)，1.5%為乙型海洋性貧血帶因者(以下簡稱乙型)，目前全國帶因人數約為一百四十萬人，平均每十四個人至十五個人之中會有一個帶因者，大部分帶因者沒有症狀，透過血液檢查發現小球性貧血才得知自身帶因狀況。

另重型海洋性貧血為罕見疾病，依罕病通報資料顯示，至 105 年底全國累計個案共 345 人。為了避免重度海洋性貧血的小孩出生，非常需要在婚前/孕前/產前作血液檢查，以知道夫妻是否帶有這種遺傳基因。(資料來源：衛福部國民健康署及社團法人台灣海洋性貧血協會)

血紅素的功能

血紅素又稱血紅蛋白，是紅血球內的重要成分，負責攜帶氧氣在體內循環。血紅素與氧的結合能力視環境中的氧含量而定，在含氧量高的環境(如肺部)，血紅素的攜氧能力較高，所以會攜帶大量的氧氣至全身，一旦到周邊組織含氧量較低的環境，血紅素的攜氧能力下降，就會釋放出氧氣供組織使用。

正常的血紅素稱為血紅素 A(HbA)，為由兩條 α 球蛋白鍊及兩條 β 球蛋白鍊所組成的四聚體($\alpha_2\beta_2$)。生成 α 球蛋白的基因位於第 16 對染色體上，有兩組基因；生成 β 球蛋白的基因位於第 11 對染色體上，為單一組基因。健康的人體內 α 球蛋白及 β 球蛋白生成比例約為 1:1，所以能持續生成血紅素 A，維持正常的紅血球功能及讓血紅素值維持在正常範圍內。

甲型的病人生成 α 球蛋白的基因缺損，乙型的病人則是生成 β 球蛋白的基因缺損，兩者共通的結果就是無法產生足夠的血紅素 A ($\alpha_2\beta_2$)，並且異常的血紅素比例升高：如在甲型病人會發現血紅素 H(β_4)，在乙型病人則會發現血紅素 A2($\alpha_2\delta_2$)、血紅素 F($\alpha_2\gamma_2$)比例升高。

胎兒供氧是靠胎盤而非肺部，對血紅素氧合能力的需求與出生後大不相同，胎兒時期主要是血紅素 F($\alpha_2\gamma_2$)，出生後才慢慢被血紅素 A 取代。胎兒時期 β 球蛋白重要性不高，所以乙型病人胎兒和新生兒時期無症狀，出生後 6~12 個月才出現症狀。

相反地甲型重症病人因 α 基因完全缺失，在胎兒時期就只能形成血紅素 Barts (γ_4)，這種異常血紅素對氧的結合能力太強，無法釋放出氧氣供組織使用，在胎兒時期超音波就會發現胎兒水腫、心臟肥大，甚至胎死腹中。

海洋性貧血的遺傳模式

海洋性貧血為一體染色體隱性基因遺傳疾病，子代若從父母遺傳到越多個異常基因則臨床症狀越嚴重。正常 α 基因有四個，分別兩兩位於第 16 對染色體上，而一條染色體來自於父親，一條來自於母親，若雙方都是帶因者($\alpha\alpha/--$)，則有 1/4 機率子代完全

正常($\alpha\alpha/\alpha\alpha$)，1/2 機率成為帶因者($\alpha\alpha/--$)，1/4 機率為重症病人($--/--$)。

β 基因則在第 11 對染色體上各有一個，而 β 基因的缺損又分為仍有部分製造功能的 β^+ 和完全無製造功能的 β^0 ，若

單一基因缺損時為輕度乙型海洋貧血(帶因者)，若兩個基因都缺損時則為中度或重症病人。

因 α 基因與 β 基因位於不同染色體上，遺傳時為獨立事件，一個人能同時帶有甲型和乙型海洋性貧血的基因缺損。

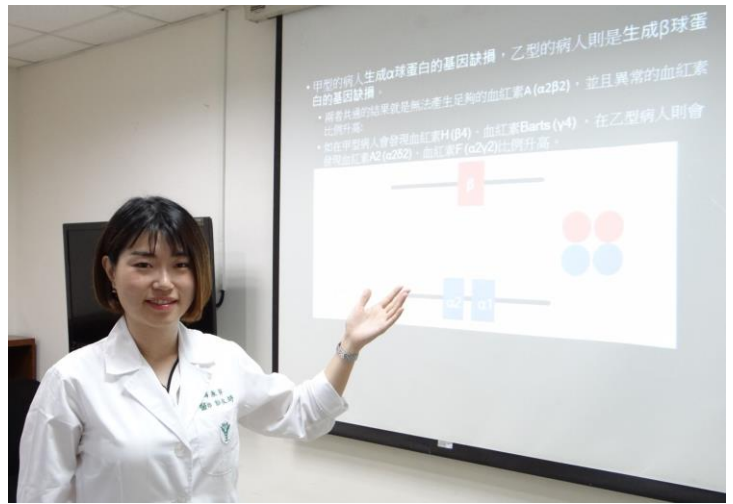
海洋性貧血的診斷

海洋性貧血帶因者的特徵是血液常規檢查(CBC/total cell counts)會發現小球性貧血，但若只帶一個 α 基因缺陷者有可能無貧血，稱作無症狀海洋性貧血帶因者(silent carrier)，但缺鐵性貧血病人也一樣會有小球性貧血。

因此無法單以血液檢測辨別這兩者，需檢驗血液中鐵質是否過高(海洋性貧血)或鐵質過低(缺鐵性貧血)情形，若較像缺鐵性貧血者可考慮先補鐵劑一段時間再重驗血液常規檢查。若仍懷疑海洋性貧血帶因者須進一步接受血紅素分析及/或基因檢測來確診。

血紅素分析：用來區別甲型或乙型海洋性貧血，甲型中重度病人可能發現血紅素 Barts 或血紅素 H 升高，但帶因者可能完全正常；乙型病人則可能發現血紅素 A2 或血紅素 F 升高，但若同時合併缺鐵性貧血或甲型海洋貧血時，這兩項數值可能也不會升高。

基因檢測：利用聚合酶連鎖反應 (Polymerase chain reaction，簡稱 PCR，又稱

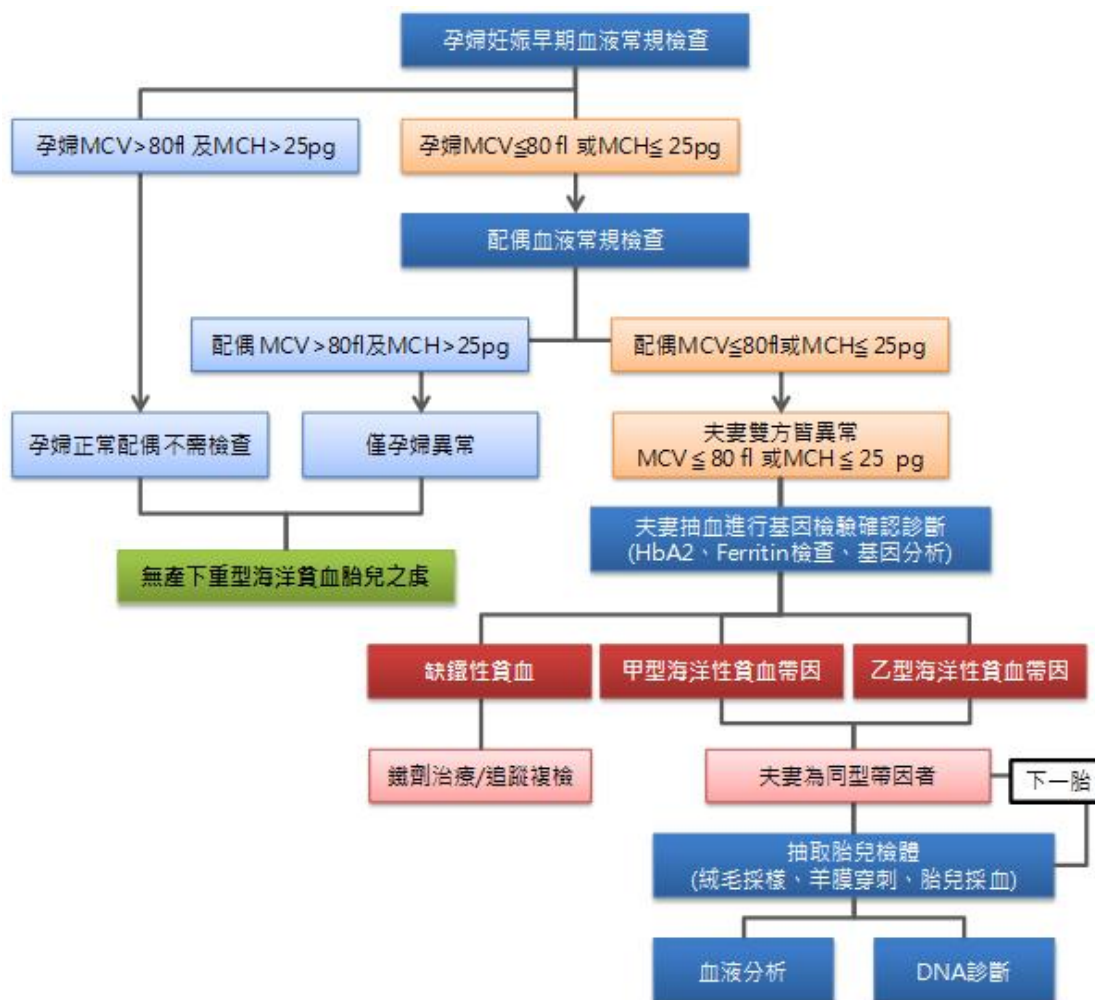


奇美醫學中心婦產部主治醫師彭依婷表示：海洋性貧血是遺傳疾病台灣帶因者佔人口約 6%，呼籲婚前、孕前、產前作血液檢查夫妻為同型帶因者，胎兒更需接受海洋性貧血之產前遺傳診。

多聚酶鏈式反應)及基因定序針對台灣常見的甲型及乙型基因缺損作檢測。因海洋性貧血的基因缺損有上百種，若是用於胎兒診斷，依據父母已確診的基因型別作檢測是比較有效率且合理的做法。

以上的檢查若是在孕前進行，可視狀況逐項進行，但若在孕期才發現疑似海洋性貧血，有配合懷孕週數作胎兒診斷的急迫性。

目前台灣的產前篩檢檢測流程



(圖片來自：衛福部國民健康署孕產婦關懷網站)

第一次產檢(懷孕第 12 週前)包含血液常規檢查，其中如「平均紅血球體積(MCV)」較小(≤ 80 fl)者，安排準爸爸接受血液常規檢查，如爸爸「平均紅血球體積(MCV)」亦 ≤ 80 fl，會再安排夫妻 2 人接受後續抽血，進行帶因者檢查。經檢查為同型帶因者之夫妻，胎兒須接受海洋性貧血之產前遺傳診斷。

符合下列補助資格者，檢體送至通過評核之遺傳性疾病檢驗機構檢驗，就可以獲得部分檢驗費用補助：

1. 準媽咪及準爸爸經血液常規檢查發現「平均紅血球體積(MCV)」皆 ≤ 80 fl者，補助夫妻 2 人接受海洋性貧血檢查(帶因者確診)，每人可最高補助 2,000 元檢驗費。
2. 如夫妻經確診皆為海洋性貧血同型帶因者，因胎兒有 1/4 機會成為重型海洋性貧血兒，所以政府補助對胎兒進行產前遺傳診斷，每胎最高補助 5,000 元；如同時為低收入戶，或居住優生保健措施醫療資源不足地區等 80 區，再額外補助採檢費 3,500 元，每胎最高補助 8,500 元。
3. 如胎兒確診為海洋性貧血基因異常者，會由醫療院所提供遺傳諮詢服務。

奇美醫學中心婦產部每月生產數約為 100~120 人，平均每月來產檢的媽咪約有十例檢出小球性貧血，絕大多數個案自述早就知道有貧血，但日常生活不受影響，孕前也無進一步確認是否為地中海貧血；也有少數個案第一次產檢後才發現自己可能為帶因者。另須注意個案接受檢測時未登記結婚，因此不符合補助條件，需自行負擔雙方檢測費用。

案例一：『36 歲女性，第一胎，第一次產檢血液常規檢查發現輕微小球性貧血：血紅素值 10.6g/dL[正常：11.6~14.8]、平均紅血球體積(MCV)71 fl[正常：80~100]。胎兒父親的血液常規檢查同樣有小球性貧血，因此建議進一步作基因檢測，但因個案未婚不符合補助條件，討論後先檢驗母親的血液中鐵質及血紅素分析。

鐵質含量及運鐵蛋白(ferritin)在正常範圍內初步排除缺鐵性貧血，血紅素分析顯示血紅素 H、血紅素 A2、血紅素 F 都在正常範圍內，到此仍無法確定可能為哪一型海洋性貧血，必須進一步基因檢測。

個案為高齡預計要作羊膜穿刺染色體分析，若要等待基因檢測結果再抽羊水，胎兒週數

已大，因此仍安排在 16 周時抽羊水，但多留一些羊水檢體待母親和父親的基因檢測報告出來後再檢測胎兒。

期間每次追蹤胎兒超音波羊水量和胎兒生長狀況都是正常，染色體報告也是正常。不幸地父母同為甲型海洋性貧血帶因者，東南亞型($\alpha\alpha/--SEA$)，再用羊水檢體作胎兒基因分析，確診為甲型海洋性貧血重症($--SEA/--SEA$)，經諮詢後個案同意在 20 周終止妊娠。』

案例二：『31 歲女性，第一胎，第一次產檢血紅素正常但紅血球體積較小 $MCV: 71.7$ ，先生血液常規檢查也是小球性貧血，直接作夫妻雙方的基因檢測，同為甲型海洋性貧血帶因者，東南亞型($\alpha\alpha/--SEA$)。待 16 周作胎兒羊水的基因檢測，確診為甲型海洋性貧血重症($--SEA/--SEA$)，超音波可明顯看出胎兒水腫、心包膜積水，經諮詢後個案同意在 19 周終止妊娠。』

哪些人需要做孕前/婚前檢測？

台灣為海洋性貧血基因盛行地區，因此產檢已提供全面篩檢及相關的補助，但若在第一次產檢時才發現的疑似個案，因配合基因檢測作業時間約需兩周和胎兒診斷周數(羊膜穿刺須滿 15 周)，到胎兒確診前常需 1~2 個月時間，這中間的等待對於父母來說無疑充滿煎熬。

若確診為重症，考慮中止妊娠，必須在有限的時間內作出重大決定，又是一個很大的衝擊。若能在孕前甚至婚前就作檢測，可以讓父母對此疾病有更全面的了解，降低心理負擔和作更適合雙方的懷孕計畫。

1. 在健檢或其他血液檢測時發現有貧血或血球體積較小者。
2. 已知父母疑似或確定為海洋性貧血，自己也可能為帶因者。
3. 完全不知道自己有沒有小球性貧血者。

奇美醫學中心婦產部主治醫師彭依婷感性呼籲：上述這些人其實都適合在婚前作檢測自己是否為帶因者、若是則為甲型或乙型；等有理想的對象時再作檢測對方是否

為同型帶因者即可。

若確定雙方為同型帶因者，應在備孕時做遺傳諮詢，了解胎兒可能受影響程度，並可盡早作胎兒診斷(絨毛膜取樣可在滿 10 周時進行)，但胎兒仍有 1/4 的機會為重症。因此夫妻也可考慮配合試管嬰兒療程作著床前基因診斷，篩選出非重症遺傳的胚胎作植入，這必須建議轉介至奇美醫學中心的生殖醫學中心作進一步諮詢。



婦產部主治醫師彭依婷記者會後接受媒體專訪