

新生兒遺傳篩選的倫理討論

林德深 香港中文大學榮譽教授
本會醫學顧問暨科學及醫學委員會委員

隨着醫學方面的發展，過去幾十年在新生兒篩選方面的進展也很大。在幾個專科裏的重要領域都已經發展了篩選專案，包括了先天性畸形、先天性代謝病、遺傳性失聰和心智發育遲緩，其中包含了很多比較罕見的遺傳病。多年來，世界上不同的國家及地區已經開展了不少新生兒篩選計劃，例如上世紀60年代美國水牛城大學(University of Buffalo)的Robert Guthrie開展了一項新的計劃，利用濾紙滴血檢測法篩選一種代謝病：笨丙酮尿症(Phenylketonuria)。¹這是新生兒篩選遺傳病的一個很好的模型。及至70年代，這類計劃也擴展到兒童內分泌症的領域，包括先天性甲狀腺功能低下的篩選。到了90年代，發展了新技術串連質譜儀(Tandem Mass Spectrometry)，從此使用同一個濾紙方法就可以篩選出其他多種代謝病。現在很多國家地區都已經擁有以上的技術，亦開展了多項新生兒的遺傳病和代謝病的篩選系統。可是，發展新計劃的時候也帶來一些倫理的問題，而當中不少牽涉社會甚至法律因素的考慮。這些問題當中有些較易解決，但不少仍具爭議性。2003年以後，人類基因組的知識獲得長足發展，確立了大量不同種類的遺傳病檢測，新生兒遺傳病的篩選看來也可利用這些新技術。不過正因如此，也引發了很多新的倫理問題。

什麼是醫學篩選

簡單來說，醫學篩選的目的就是針對一個高危的族群，利用各種方法查出哪一個人帶有某種疾病的風險，從而針對性地為他提供適當的防禦措施或治療。醫學篩選是一個公共衛生醫學的概念，有別於個人的診斷。1968年聯合國世界衛生組織發表了一份報告，提出關於醫學篩選的重要指引。²其中最重要的包括以下三方面：

第一，關於針對的某種疾病，我們必須明確地了解該病的成因、病變機制和發展，以及治療方式。最重要的是需要有一個時間視窗(Timewindow)可以讓篩選及時進行。

第二是關於篩選的方法：它是否可靠？敏感度、特異性和預測值又如何？最重要是必需考慮他人對篩選方法的認受性。

第三個要求，除了倫理、法律和社會效應的考慮，也要顧及經濟方面的成本效益。要留意的是，所有醫學篩選都是系統性的計劃，所以要正確地調配社會資源，也必須取得社會共識，因而需要很多關於倫理的考慮。

新生兒篩選

新生兒的定義就是剛出生到四周的孩子。在統計學上，百分之三到百分之五的新生兒可在剛出生或往後幾年查出各類先天性和遺傳的疾病。本章開首提到，上世紀60年代發展出來的第一個篩選系統，針對的遺傳病是笨丙酮尿症，並已發展出一種很有效率的篩選技術。由於整個篩選系統既能臨床應用也合乎成本效益，所以是一個很好的醫學模式。根據這經驗，後來陸續發展出其他內分泌病和多種代謝病的篩選計劃。新生兒甲狀腺功能低下的篩選隨後也在70年代開展了，成效良好。至於如何選擇篩選哪一種病，其中一個考慮因素是該病的發病率。雖然有不少族群的遺傳病的發病率比較相近，但也不乏明顯的差別。比如在西方比較

常見的囊性纖維化（Cystic Fibrosis），在東方的族群裏則比較罕見。另外，在北美州較為常見的鎌狀細胞貧血（Sicklecell Anaemia），在東方亦比較少見。地中海貧血和葡萄糖六磷酸脫氫酶缺乏症（Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency, G6PDD）在華南地區常見，於華北地區便不常見了。所以，在政策方面，首先須注意就是要篩選什麼病，因為某一疾病在某一個族群適合篩選，但對另一個族群卻可能不適合了。

香港新生兒篩選的發展

從上世紀六七十年代開始，香港已經開始遺傳病的研究，其中包括地中海貧血和G6PDD。由於香港的族群主要來自中國南部幾個省分，因此G6PDD 的發病率較高，大概百分之四點五的男性和一千分之三的女性都攜帶着這個疾病的基因變異。由於G6PDD對新生兒的影響較大，所以自上世紀70 年代香港政已經開始研究如何作出篩選。1984 年，醫務衛生署開展了一個全港新生兒篩選計劃，除了G6PDD，還包含先天性甲狀腺功能低下。⁴ 至於在西方常見的笨丙酮尿症，卻因港人發病率較低，所以並沒有包含在計劃內。過去三十多年，該計劃幫助了三萬多個兒童和他們的家庭，可算是一項甚有成果的服務。

典型的倫理問題

通過香港新生兒篩選計劃，我們了解到一些很重要的典型倫理問題。第一，是計劃的目的與手段的問題。這類具有預防性質的公共衛生醫療措施，目的十分明顯，就是為了保障兒童的健康。基於這個理由，有些國家（譬如美國）的新生兒篩選計劃都以強制形式進行。這種手法實際上剝奪了新生兒的父母的選擇和決定的權利。過去幾十年來，這種強制手段引起了一定的爭議，因為父母沒有經過「知情同意」（Informed consent）的過程就被逼參加了這種計劃。當然，後來也有人提出了一些補救方案以解決這項倫理爭議，如設立名為「知情拒絕」的機制，即假定不退出計劃的父母等於同意對新生兒進行篩選，而不想參與的父母需要主動申請退出計劃。這種方法也大大減省了行政工作。從倫理學視角而言，這是一個關涉自主（Autonomy）的議題，同時也包含了另一個核心的爭議：究竟這類計劃是為了公眾的利益，還是為了新生兒的個人利益呢？其他家庭成員（包括父母親）的利益又如何計算呢？當然，大多數人都會認為最重要的，還是這些計劃要以兒童的利益為出發點。此外，新生兒篩選能夠預防疾病，對社會整體亦有好處。然而，父母或其他家庭成員的利益就比較複雜，因為篩選雖對新生兒有益，而父母或家屬也沒有主動退出計劃，但當知悉結果時，他們或會覺得不快及難以接受。在這種情況下，我們應該如何平衡各方的利益呢？在東方國家或地區的新生兒篩選計劃裏，上述這種倫理爭議看來沒有西方那樣嚴重，可能是因為東方人比較習慣集體主義的生活模式吧。第二個倫理問題與遺傳歧視有關。因為很多篩選出來的都屬罕見疾病，當中部分可能在日後才發病。人們關注的是有病的兒童，或帶有風險的孩子，會否因為有了這些基因而遭受歧視呢？歧視可能發生的場合包括了學習的環境、工作的場地、家庭以及社區，購買保險也可能出現較多障礙。對於這些遺傳因素導致可能出現的歧視，不同的國家有不同的應對方法。比如美國已經立法禁止因個人遺傳因素而受到歧視。⁵ 通過法律加強個人的保障，對新生兒遺傳篩選看來也有一定的幫助。至於其他沒有立法保障人民不受遺傳歧視的國家或地區如何解決這個問題，看來也需要多加討論吧。

擴張新生兒篩選

到了上世紀90年代，新的篩選科技又出爐了。這項在北美研發的新技術叫串連質譜儀（Tandem Mass Spectrometry）。通過這種技術，我們可以在新生兒的血液裏面檢查他有沒有氨基酸、脂肪酸和有機酸等代謝病。因此，不少地區的衛生組織很快就將這項技術被應用於新生兒篩選方面，短短幾年已經發展成一個新的篩選工具，名為擴張新生兒篩選（Expanded newborn screening）。⁶ 有了這項新的技術，我們可以一下子查出多達三十多種的遺傳代謝病。不過，這種新技術也帶來了一些新問題。最重要的是，這幾十種疾病各有特質，其中一部分並沒有特別的臨床後果，根本不應該稱為疾病。最後還要看臨床的結果來選擇篩選那一項。

在香港，我們於上世紀90年代已經掌握這種新技術的應用，但一直等待適合擴大新生兒篩選的時機。主要的原因不是技術問題，而是考慮到這種新技術在其他地區應用時所產生的問題和引起的爭議。經過反覆討論後，香港政府決定在2015年開始一個先導計劃，由醫管局和衛生署領統籌，到了2017年，終於決定在香港所有公立醫院裏實行新的擴張新生兒篩選計劃。根據香港的經驗，各界最主要關注這個計劃如何選擇和決定針對哪一種疾病作篩選。雖然這種討論看來不是一種很重大的倫理爭論，但實際上卻涉及如何善用社會資源和公平理財的哲學。

基因組規模篩選

2003年，人類基因組計劃完成了。從此，人類可以通過檢查自己的基因來尋找身體健康和疾病的基礎。往後十多年的科技發展愈來愈快，這些技術和基因測試也愈來愈便宜，而且無論在臨床的病理診斷，或是在公共衛生醫學的應用也愈來愈普及。在臨床方面，這種新技術已經應用於發展個人化醫學（Personalized medicine）和精準醫學（Precision medicine）。同時，很多人亦開始構思將這種新技術應用在更廣闊的層面。大家都明白到遺傳基因與疾病和健康有密切關係，因此也愈來愈多人討論如何能把這些新知識應用到篩選疾病和遺傳風險方面。一個新的概念也因而被提出來，就是所謂的基因組規模篩選（Genome-scale screening）。這概念雖有吸引之處，但如何使用這種技術作大規模的篩選，仍有很多倫理及實際考慮。在新生兒篩選方面，主要的倫理考慮有如下幾個。第一，這個概念跟過去使用的技術規模不一樣。過去的新生兒篩選方法，主要是針對性的個別篩選，而每種被針對的疾病都有已知的基因變異和生化改變。現在提倡的基因組規模篩選的涵蓋面非常大，好處是能夠獲取更多資料，用於預防疾病和提醒患者及早治理。然而，這種篩選方法也可能因為取得過多的資料而產生倫理上的問題。其中一種資料名為附帶發現（Incidental finding），包括成年時才會發病的基因組變異。另外一種是隱性遺傳病的基因變異。這些資料對新生兒沒有多大好處，甚至可能構成障礙，因為我們可能剝奪了孩子的不知情權，並否定了他有一個開放的將來。第二，其他家庭成員因為與新生兒密切的遺傳關係，而覺得自己也有權利獲得這些資料。那情況更形複雜了。第三，目前科技仍有若干限制，在分析基因組資料的過程中，往往發現多種不明確的變種（Variant of Uncertain Significance, VUS）。對於如何解讀這些VUS，至今還是一個很大的疑問，所以有人主張在短期內不應該將基因組規模篩選這種概念放在新生兒篩選的領域內。⁷

結語

隨着遺傳學和基因組學知識的增進，加上不同科學技術的大力發展，人類現在有愈來愈多方法進行各種篩選，從而獲取更多具臨床的實用資訊。在新生兒篩選的領域內，目前常用的針對性篩選方法，還是非常有用。新技術的發展也可能帶來新的篩選概念，但往往亦帶來新的問題和挑戰。遇上這些因發展而來的新機遇和倫理問題，我們只有通過更多開放的討論

和更深入的研究，才能充分把握這些機會和解決各種爭議。

1. Guthrie, R. and Susi, A. (1963). “A Simple Phenylalanine Method for Detecting Phenylketonuria in Large Populations of Newborn Infants” . *Paediatrics*. 32, pp. 338 – 343.
2. Wilson, J., Jungner, G. and World Health Organization. (1968). *Principles and practice of screening for disease*. Available at: <http://www.who.int/iris/handle/10665/37650>
3. Lo, KK., Chan, ML., Lo, IFM., Lai, SSL., Li, KCK., Hung, P. and Lam STS. (1996). “Neonatal Screening for Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency in Hong Kong” . In: Lam, STS. and Pang, CCP eds., *Neonatal and Perinatal Screening*. Hong Kong: The Chinese University Press, pp. 33 – 36.
4. Lo, KK., Lam, STS. (1996). “Neonatal Screening Programme for Congenital Hypothyroidism in Hong Kong” . In: Lam, STS. and Pang, CCP eds., *Neonatal and Perinatal Screening*. Hong Kong: The Chinese University Press, pp. 145 – 148.
5. The Genetic Information Nondiscrimination Act of 2008 (Pub.L. 110 – 233, 122 Stat. 881, enacted May 21, 2008.)
6. Centers for Disease Control and Prevention (2001). “Using tandem mass spectrometry for metabolic disease screening among newborns: A report of a work group” . *Morbidity and Mortality Weekly Report*. (50) , pp. 1 – 34.
7. Botkin, JR. and Rothwell, E. (2016). “Whole Genome Sequencing and Newborn Screening” . *Current Genetic Medicine Reports*. 4(1), pp. 1 – 6.

【鳴謝：本文獲香港城市大學授權刊登，摘自《如何走下去—倫理與醫療》香港城市大學出版社（2018），頁111–120。© 2018香港城市大學出版社。】