

基因及遺傳疾病的產前檢測 及胚胎著床前檢測

| 郭昱伶醫師 | 高雄醫學大學附設醫院遺傳諮詢中心主任

每個媽媽懷孕過程中都小心翼翼，生育健康的寶寶是所有媽媽心中的期望。在胚胎的形成過程中，是從一個細胞，經過無數次的分裂，再分化成各個組織、器官最後成為一個完整的人。這樣複雜的過程受到基因精密且嚴格的控制，但也受到外來環境中種種因素的影響，即便是現代醫學如此之進步，仍然可能產生一些錯誤。根據醫學的統計，每年出生的新生兒中約有 2-3% 是帶有先天性缺陷，因此優生保健的觀念就更加受到重視，利用醫學技術在婚前、產前、產後等不同階段，提供遺傳醫學之資訊，發揮預防醫學之功能，避免先天異常兒之發生，孕育健康的下一代。

不是所有先天性缺陷都是由遺傳而來的，也並非所有造成先天缺陷的原因都完全清楚。先天性缺陷兒是指身體所呈現的結構、功能或代謝方面的異常，這些異常是在胚胎期或胎兒期組織或器官的異常分化結果，其發生不外受遺傳及環境二因素所影響。正常人體內每一個細胞都有 46 條染色體，每一條染色體上有數千個基因，這些基因決定了一個人遺傳的特徵，基因或染色體在數目和構造上的異常會導致先天異常。大致而言，我們可把遺傳疾病的形成分成由基因（顯性遺傳、隱性遺傳或性聯遺傳）、染色體異常及多因素遺

傳等三種原因。

I. 基因及遺傳疾病的產前檢測

產前遺傳檢測是近年來發展快速的一個新領域，主要功能是在婦女懷孕早期，診斷母體中之胎兒有無異常之情況發生。主要分成兩個面向：篩檢與診斷，產前遺傳診斷 (Prenatal diagnostic testing) 目的在確定胎兒是否存在特定的遺傳疾病或病症，產前基因篩檢 (Prenatal genetic screening) 則是在評估患者的胎兒受遺傳疾病影響的風險。目前臨床上現行有多種產前篩檢和診斷的方法，每個檢測可各自提供不同程度的資訊和檢測效能，每個都有相對的優點和局限性，並沒有哪個檢測適合所有的臨床狀況，臨床醫師應該提供給個案所有包括篩檢及診斷檢測的選項，而個案也有權利在經過完整諮詢後，選擇做或不做某些檢測。以下一一介紹這些產前檢測的方式。

(1) 胎兒染色體異常篩檢

在所有遺傳性疾病中最常見的就是染色體異常，而其中「唐氏症」是最常見的染色體異常疾病，因此在產前遺傳診斷的發展過程中，唐氏症一直是大多數遺傳檢測方案的重點。我們都知道

高齡產婦生下染色體異常胎兒的風險較高，年輕孕婦雖然染色體異常風險值較低，但人數卻佔了生育族群的大多數，因此，生下唐氏症兒不是高齡產婦的專利。依國民健康署建議，若孕婦年齡大於 34 歲，染色體異常風險值較高，建議進行羊膜穿刺檢查。若孕婦年齡小於 34 歲，染色體異常風險值較低，建議先以非侵入式的方式篩檢唐氏症，例如：非侵入性產前染色體篩檢、母血唐氏症篩檢。

第一孕期母血唐氏症篩檢

第一孕期是在媽媽懷孕 11~13+6 週時檢測。透過檢查媽媽血液中的 PAPP-A 和 free β -hCG 數值，再合併臨床數據（媽媽的年齡、病史、體重…等）軟指標，再加上超音波測量，量測寶寶頭臀徑（CRL）及頸部透明帶（NT），估算出孕婦懷有唐氏症寶寶的風險。唐氏症檢出率約 82-87%。

第一孕期母血唐氏症篩檢除了提供孕婦懷有唐氏症（T21）寶寶的風險值外，同時也提供愛德華氏症（Trisomy18）及巴陶氏症（trisomy13）的風險評估。若為高風險，建議接受進一步診斷性檢查來確定寶寶是否患有此疾患。

第二孕期血清四指標唐氏症篩檢

第二孕期血清四指標唐氏症篩檢是在孕婦懷孕 15-20 週時，採集靜脈血檢測四個生化指標包括 β -hCG、AFP、uE3 及 inhibin A 的數值，再配合臨床數據（媽媽的年齡、病史、體重…等），評估胎兒罹患唐氏症的風險，檢測率達 80%。其中 AFP（甲型胎兒蛋白）也提供了神經管缺陷（neural tube defect）的風險值評估。同樣地，篩檢結果為高風險的孕婦要接受更進一步的檢查來確定寶寶的健康。

非侵入性產前染色體篩檢 (Cell-Free DNA Screening)

Cell-Free DNA screening 是透過分析母體循環中的 cell-free DNA 片段來篩檢非整倍體 (aneuploidy)，通常自妊娠 9-10 週開始，可用此方法來篩檢。Cell free DNA 中的 fetal component 是來自胎盤滋養細胞 (trophoblasts) 經歷程序性細胞死亡的過程而釋放到母體循環中。在所有的針對染色體異常的篩檢方式中，Cell-free DNA 是最敏感和特異的篩檢方式，但他仍然有偽陰性及偽陽性的可能性，也有一些因素會影響其準確度，如懷孕的周數、母體的 BMI、某些藥物的使用、胎兒或媽媽 mosaicism、多胞胎等等。2019 年的一篇 meta-analysis 結果顯示，cell-free DNA screening 對胎兒 Trisomy 21 的檢出率超過 99%，Trisomy18 的檢出率超過 98%，Trisomy13 的檢出率達 99%，而總偽陽性率為 0.13%。

Cell-Free DNA 除了篩檢常見的非整倍體 (aneuploidy) 外，一些實驗室還提供其他非整倍體的檢測、微缺失 (microdeletion) 檢測和大拷貝數變化 (large copy number change) 的全基因組篩檢，但大部分國際學會的建議尚不推薦用 cell-free DNA 篩檢這些疾病，因為這些檢測尚未經過嚴謹的臨床驗證，並且未確定檢測率和偽陽性率方面的篩檢準確性。

(2) 帶因者篩檢 (Carrier Screening)

所謂帶因者篩檢指的是對無症狀個體進行的基因檢測，以確定該人是否在與特定疾病相關的基因中存在突變或異常基因，隱性遺傳疾病的帶因者本身不會發病，但若夫妻雙方皆為同型帶因者時，就有會生下重症的寶寶。傳統帶因者篩檢是針對種族、家族相關的某些特殊的疾病，如：海洋性貧血、脊髓性肌肉萎縮症、X 染色體脆折症等，但隨著基因檢測技術的進步，一些實驗室

Prenatal Screening

也提供更廣泛性的帶因者篩檢 (expanded carrier screening)，檢查數十至數百種以上基因變異的情況。如果發現婦女是特定疾病的帶因者，則應為她的生殖夥伴提供篩檢及為這對夫婦提供有關生育受影響孩子的風險的準確遺傳諮詢，及提供後續生育選擇，如產前遺傳診斷或胚胎著床前基因診斷。

(3) 遺傳疾病的產前診斷

侵入性產前診斷技術 (Invasive prenatal diagnostic testing technique)

絨毛採樣術 (Chorionic villus sampling) 是在妊娠 10~13 週時，以穿刺針經孕婦腹部或子宮頸抽取胎盤組織。

羊膜穿刺術 (amniocentesis) 是在妊娠 15~20 週時，以穿刺針經由腹部抽取羊水

取得胎兒的細胞，可以做染色體的檢查，以診斷染色體異常；也可以作基因的診斷，如海洋性貧血、血友病等單一基因遺傳疾病；或者可以做胎兒細胞的酵素分析或一些生化檢驗。

產前診斷實驗室技術 (Prenatal diagnostic Laboratory Techniques)

細胞染色體檢查 (Traditional karyotype analysis)

產前診斷的主要適應症就是診斷胎兒染色體異常，染色體檢查可識別染色體數目及結構的異常，由於核型分析養賴於培養細胞的中期分析 (metaphase analysis)，因此通常要在取樣後 7-14 天才能獲得結果。檢測羊膜穿刺術獲得的細

胞時培養失敗的情況很少見，但在檢測胎兒死亡或死產細胞時則較常見。染色體核型分析對非整倍體及大於 5-10megabases 的染色體異常的診斷準確率大於 99%。

染色體晶片檢測 (Chromosomal microarray analysis)

晶片檢測可以識別主要的染色體非整倍體以及常規核型分析無法檢測到的 submicroscopic 變化，如染色體微片段缺失症候群。Microarray 的一個優點是可分析未培養的細胞，所以 turn-around 時間快 (大約 3-7 天)，且可分析無法培養的 nonviable cells。Microarray 可以檢測出大多數染色體分析可檢測到的核型異常，但晶片檢查仍有其限制，無法找出染色體平衡性轉位或低比例鑲嵌型異常。

產前超音波檢查

超音波檢查可以篩檢胎兒的構造異常，有助於診斷如無腦兒、先天性心臟病等重大胎兒結構異常，在配合上述產前診斷的方法，提供遺傳診斷。

II. 基因及遺傳疾病的胚胎著床前檢測

隨著生殖醫學技術及遺傳診斷技術的進步，遺傳診斷更是進展到了在胚胎著床前。以下介紹胚胎著床前基因診斷 (PGD) 及胚胎著床前染色體篩檢 (PGS)。

Genetic Disease

胚胎著床前基因診斷 (preimplantation genetic diagnosis, PGD)

「胚胎著床前基因診斷」(PGD) 是一種配合試管嬰兒的過程，在胚胎植入前所施行的基因診斷技術，可用於防止受疾病影響的家族中的單基因遺傳疾病傳給未來的後代。

通常具有單一基因遺傳疾病的家族，在孕育下一代時，都需等到懷孕後以侵入性檢查，進行基因檢測，才能得知胎兒是否正常，若結果為胎兒患有遺傳疾病，則中止妊娠，這中間會經歷長時間的身心煎熬。利用 PGD 技術，將檢測提早於胚胎著床前，經由基因診斷，將無基因異常的胚胎植入母體，避免生下帶有基因缺陷的胎兒。

PGD 主要的技術挑戰在於沒有一個通用於所有突變的檢測公式，因此不同的基因位點需要個體化、定制化的設計才能做出足夠正確的診斷，以應用於 PGD，在者通常胚胎切片取得的 DNA 量通常是很少的，如果需要新鮮胚胎植入時又須要非常及時的檢測結果。

胚胎著床前染色體篩檢 (preimplantation genetic screening, PGS)

胚胎著床前染色體篩檢 (PGS) 的目的是要篩選出有非整倍體 (aneuploidy) 的胚胎，也稱為 PGD-A (A 指的是 aneuploidy)，找出健康的胚胎再植入體內，以提高著床率和活產率。

過去試管嬰兒的胚胎培養，僅透過肉眼觀察顯微鏡底下的胚胎外觀，胚胎型態良好就推估為健康的胚胎，但是不僅是胚胎發育型態，胚胎染

色體正常與否也是影響能否順利懷孕的關鍵。

值得注意的是，與 PGD 不同，PGS 目前仍然處於爭論之中。有臨床報告發現，將 PGS 診斷出非整倍體胚胎移植回子宮後，生出的嬰兒是整倍體嬰兒，且目前文獻中關於 PGS 的隨機試驗還是較少。

可以預見的是，隨著對人類胚胎發育更清楚的了解，更多設計更好的前瞻性隨機試驗發表，不論是胚胎切片的時間點、不同 genotyping 的方法（包括 qPCR、aCGH、SNP array 和 NGS）之間的局限性和比較，以及如何選擇適合的族群，如高齡婦女或習慣性流產婦女，臨床上這些新檢驗會持續地發展並做為臨床應用。

結語

隨著遺傳醫學的蓬勃發展，可提供的基因檢測項目及複雜性也日益增加，沒有任何一個檢測適合所有的臨床狀況，也沒有任何一個檢測可以檢測出所有的基因及遺傳疾病。臨床婦產科醫師或其他醫療保健提供者必須深刻理解，在執行任何基因檢測之前，要提供完整的諮詢，包括特定基因檢測的益處、局限性和風險，且檢測前和檢測後諮詢都應以清晰、客觀和非指導性的方式進行，讓患者有足夠的時間了解信息，對於基因檢測、或甚至進一步的評估或治療做出知情決策。

參考資料

1. Practice Bulletin No. 162: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. Obstetrics and gynecology 2016;127(5):e108-e22.
2. Committee Opinion No. 690: Carrier Screening in the Age of Genomic Medicine. Obstetrics and gynecology 2017;129(3):e35-e40.
3. Committee Opinion No. 691: Carrier Screening for Genetic Conditions. Obstetrics and gynecology 2017;129(3):e41-e55.
4. Committee Opinion No. 693: Counseling About Genetic Testing and Communication of Genetic Test Results. Obstetrics and gynecology 2017;129(4):e96-e101.
5. Chen HF, Chen SU, Ma GC, Hsieh ST, Tsai HD, Yang YS, et al. Preimplantation genetic diagnosis and screening: Current status and future challenges. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi 2018;117(2):94-100.
6. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. Obstetrics and gynecology 2020;136(4):e48-e69.
7. Sciorio R, Tramontano L, Catt J. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) and genetic testing for aneuploidy (PGT-A): status and future challenges. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology 2020;36(1):6-11.

Reference



作者

| 郭昱伶醫師

高雄醫學大學附設醫院遺傳諮詢中心主任 /
高雄醫學大學附設醫院婦產部主治醫師 /
台灣周產期醫學會理事

邀稿 | 張榮州