

非侵入性產前染色體檢測 (新世代高準確性唐氏症檢測)

台中榮總婦產部遺傳諮詢師 羅鳳菊

「醫生，我高齡34歲懷孕，擔心生下唐氏症小孩，要做哪種產前遺傳診斷？」、「我是不孕症患者，好不容易經由人工生殖技術而懷孕，但擔心胎兒異常，有沒有安全性的產前檢查？」。現代人忙於工作、承受生活壓力，錯失婚姻，或晚婚，經內政部統計，國內生育率逐年下降，少子化日趨嚴重，且婦女生育年齡也逐漸提高，高齡產婦越來越普遍，另外，不孕症患者也日漸增加。根據研究顯示，孕婦年齡與胎兒染色體異常有密切關係，即孕婦年齡越大，其生育染色體數目異常胎兒之機率也越大，如唐氏症候群，所以顯示產前遺傳診斷的重要性。目前產前遺傳診斷的種類可分為：侵入性（如羊膜腔穿刺、絨毛膜穿刺）及非侵入性（如超音波、孕婦血清生化、胎兒頸部透明、孕婦血漿之游離胎兒DNA），各有其適用性及優缺點。對於唐氏症的產前檢測，目前準確性最高及使用性最普遍的，則屬侵入性的羊膜腔穿刺，但其有流產機率的風險，對於懷孕不易的產婦，產生心理恐懼，但又擔心生下異常的孩子，往往使產婦躊躇而不安。現介紹一項非侵入性且安全性高的新世代高準確性唐氏症檢測方法。

非侵入性產前染色體檢測

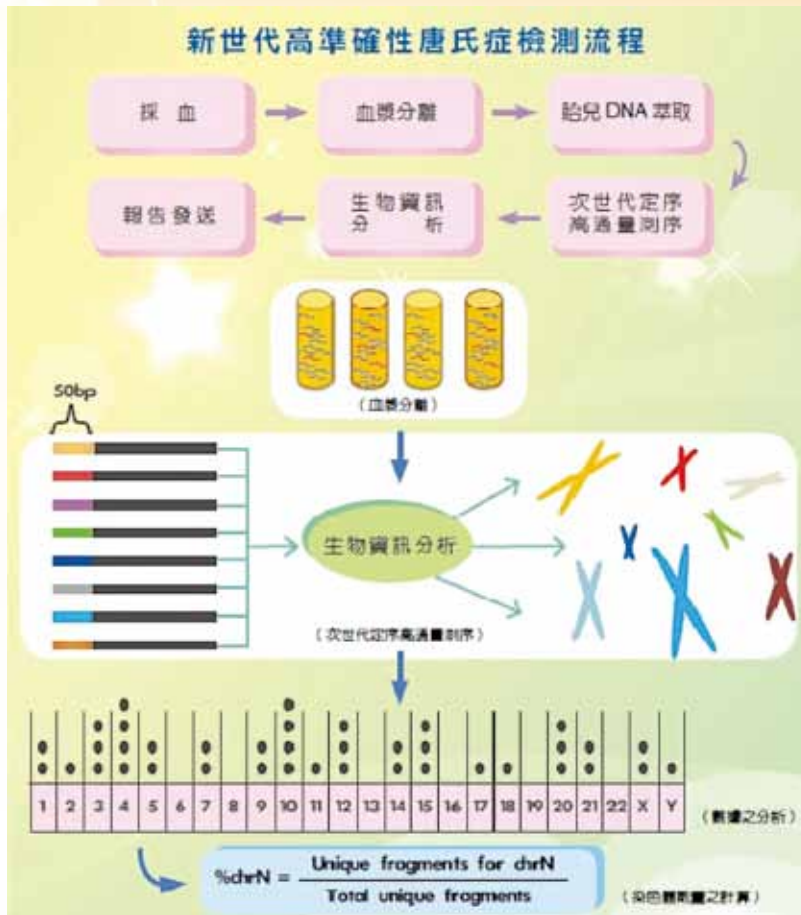
檢測源由

人類胎兒小片段游離DNA可藉由胎盤血液

的交換在母體內循環，其佔母細胞游離DNA的3-13%。此少量的胎兒小片段游離DNA，1997年，香港中文大學盧煜明教授等人發現可在產婦的血漿內可以分離出。2005年，盧教授等人使用了次世代基因序列分析的技術，進一步計算出三染色體21在母血內不同的讀值。之後2007~2010年，建立技術平台、研發與測試及臨床樣本統計，在最新的文獻報告已經指出對於單胞胎唐氏症的檢查敏感度可以達到99%以上，精確度亦可以達到98.9%，幾乎等同於侵入性的絨毛膜採樣、或羊膜穿刺術對於唐氏症診斷之能力。在台灣，相關研究結果也證實運用此項檢測，確實可以藉由極高之敏感度與精確度，來進行染色體非整倍體分析，如三染色體21，三染色體18，三染色體13等等，而也讓所謂「非侵入性產前染色體檢測」之概念及夢想得以成真，使新世紀之產前檢查能夠更安全更有保障。

檢測原理

非侵入性產前染色體檢測也稱「新世代高準確性唐氏症檢測」。其檢測原理是採集10ml孕婦血液，並萃取血漿中胎兒游離的DNA，採用最新次世代定序技術進行高通量測序，並將測序結果進行生物資訊分析，以此檢測胎兒罹患唐氏症的風險。檢測原理流程如下：



圖片來源:慧智臨床基因醫學實驗室 提供

檢測適用對象

美國婦產科醫學會建議，有如下適應症可考慮此項檢測（羊膜腔穿刺非第一選擇）：

1. 年齡超過34歲的高齡孕婦
2. 超音波檢查有發現異常，懷疑染色體數目異常者
3. 曾經生育過染色體三倍體異常的胎兒
4. 第一孕期、第二孕期母血唐氏症篩檢為高風險
5. 夫妻雙方有羅伯遜平衡性轉位(Robertsonian translocation)，會增加胎兒產生染色體三倍體的風險

檢測優點

1. 非侵入性、安全：抽取母體週邊血10 ml，無需侵入性技術，可避免胎兒子宮內感染及流產。
2. 早期檢測、早期診斷：懷孕10週後即可檢測。
3. 準確性高：採用新一代DNA測序技術，準確率達99%，接近羊膜穿刺技術。

檢測限制性

1. 檢驗費用高：是目前唐氏症檢測方法中費用最高。
2. 限懷孕單胞胎或同卵雙胞胎檢查，異卵多胞胎妊娠不適宜。

3. 孕婦本人染色體異常者或近期曾接受異體輸血、移植手術及幹細胞治療者，可能會影響檢測結果。

4. 本檢測針對第13、18、21號染色體的數目進行檢測，並非所有的染色體數目與結構問題均可偵測出來，如染色體重組、倒置、平衡轉位、不平衡轉位、單一親源染色體、鑲嵌型染色體異常，以及微小片段之基因劑量變化、單一基因疾病等，並不包含此向檢測範圍內。

美國婦產科醫學會母胎兒醫學委員會在2012年12月婦產科醫學會期刊上刊登專文，證

實非侵入性胎兒游離DNA檢查在產前胎兒染色體異常篩檢的臨床價值與準確性，在0.5% 偽陽性前提下，唐氏症的準確率高達98%。任何檢測方法都有其醫學瓶頸及限制性。非侵入性產前胎兒染色體檢測是一種高靈敏度及專一性的唐氏症篩檢，它不能完全取代絨毛膜及羊膜穿刺術，若檢測出陽性結果，應尋求遺傳諮詢及提供侵入性產前檢測來做進一步確認。醫學技術日新月異，產前唐氏症檢查方式眾多，孕婦可透過專業醫師及遺傳諮詢，了解各種檢測的風險及適應性，以選擇適合的產前遺傳診斷方法，胎兒健康做進一步保障。+

唐氏症檢測方法比較表：

	檢測方法	檢測時間	檢測率	優點	缺點
非侵入性	頸部透明帶篩檢	11-14週	80%	檢查週數早	超音波技術門檻高，檢測率低
	第一孕期母血篩檢 (頸部透明帶 + 母血二指標)	11-14週	82~87%	檢查週數早	超音波技術門檻高，檢測率低
	第二孕期母血四指標篩檢	15-20週	81%	無超音波檢查，減少人為誤差	檢測時間，檢測率低
	新世代高準確性唐氏症檢測	12週以上	>99%	無流產風險檢查週數早準確度最高	費用高限單胞胎或同卵雙胞胎檢測
侵入性	絨毛膜採樣	10週以上	98%	檢查週數早準確度高	流產率 1/100~1/500，採樣受限胎盤著床位置
	羊膜腔穿刺術	16週以上	>99%	準確度最高雙胞胎可個別檢查	流產率 1/330 檢查週數較晚