

非侵入性產前染色體檢測

Non-Invasive Prenatal Testing

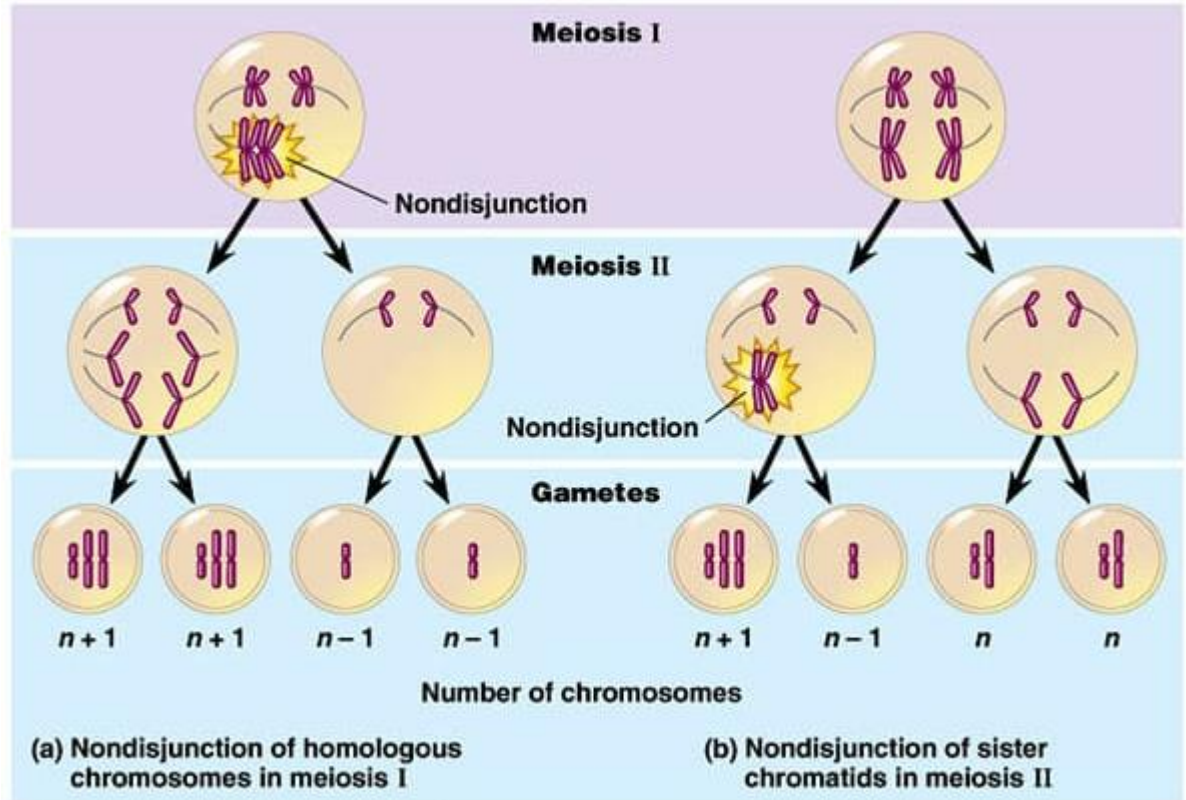
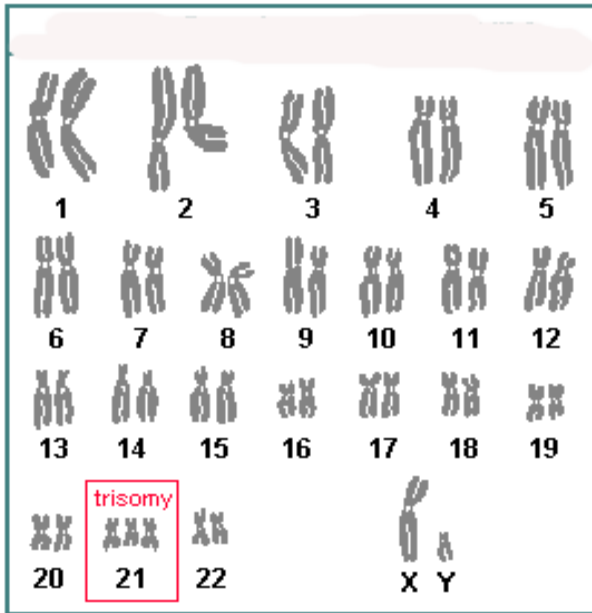
特殊生化組 范姜郁琳

UCL



染色體非整倍體

疾病	發生率	主要表徵
唐氏症 (三染色體21症)	約1/800~1/1,000 	頭部長度較一般人短、面部起伏較小、鼻子、眼睛之間的部分較低、眼角上挑、深雙眼皮、脖子粗壯，另有智能不足及肌肉無力等症狀。
愛德華氏症 (三染色體18症)	約1/3,000~1/7,000 	頭顱過小以及形狀異常、顎骨過小、嘴巴過小、耳朵位置過低、拳頭強制收緊、手指重疊，另有心臟不健全及其他器官畸形、殘廢等症狀。
巴陶氏症 (三染色體13症)	約1/10,000 	眼睛小、兩眼距離過小或過寬、脣裂、耳朵畸形、低位耳、小下巴、多指(趾)畸形，另平均壽命約只有4~6個月。



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

唐氏症篩檢

- 95%唐氏症非遺傳
- 懷孕的婦女每一個人都有機會生出唐氏兒
- 風險機率會隨著孕婦年齡之增加而遞增

孕婦年齡	風險機率
20	1/1222
30	1/727
34	1/307

優生保健法 - 羊膜穿刺

若只以高齡作為篩檢之指標，只有 30% 確定胎兒是患有唐氏症，但 70% 的唐氏兒則是由 34 歲以下的孕婦所生

侵入性檢查

	絨毛膜採樣	羊膜穿刺
懷孕週數	10~13週	16~20週
準確度	>99%	>99%
優點	*準確度高 *檢查周數早	*準確度高 *雙胞胎可各別檢查
缺點	*侵入性檢查， 約1/100~1/500流產率 *受限胎盤著床位置，未必採到絨毛細胞	*侵入性檢查， 約1/1000流產率 *檢查周數較晚

不適合做侵入性檢查之孕婦：
安胎、羊水過少、前置胎盤或子宮肌瘤等

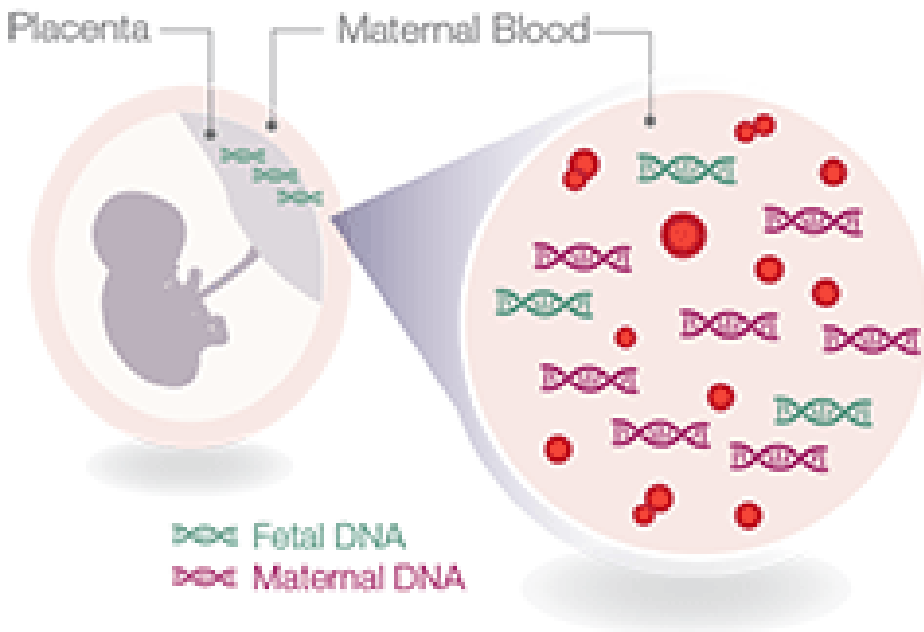
非侵入式篩檢

	第一孕期唐氏症篩檢	第二孕期唐氏症篩檢	非侵入性產前染色體檢測(NIPT)
篩檢時間	11~13+6週	15~20週	10週以上(建議10~18週間)
項目	頸部透明帶+母血篩檢 PAPP-A + β -hCG	四指標母血篩檢 AFP + β -hCG + uE3 + Inhibin A	母血中的胎兒游離DNA
檢出率	82~87%	81~83%	>99.5%
偽陽率	5%	5%	<0.5%
優點	<ul style="list-style-type: none">• 早期檢測唐氏症• 超音波觀察胎兒構造	<ul style="list-style-type: none">• 評估胎兒發生神經管缺損和愛德華氏症之機率	<ul style="list-style-type: none">• 可直接篩檢胎兒是否唐氏症、愛德華氏症及巴陶氏症• 高準確性
缺點	<ul style="list-style-type: none">• 頸部透明帶操作技術門檻高• 檢測時間早，易錯過	<ul style="list-style-type: none">• 檢測時間晚• 檢出率較低	<ul style="list-style-type: none">• 多胞胎不建議

胎兒游離DNA

cell-free fetal DNA, cffDNA

Baby's DNA in Mother's Blood

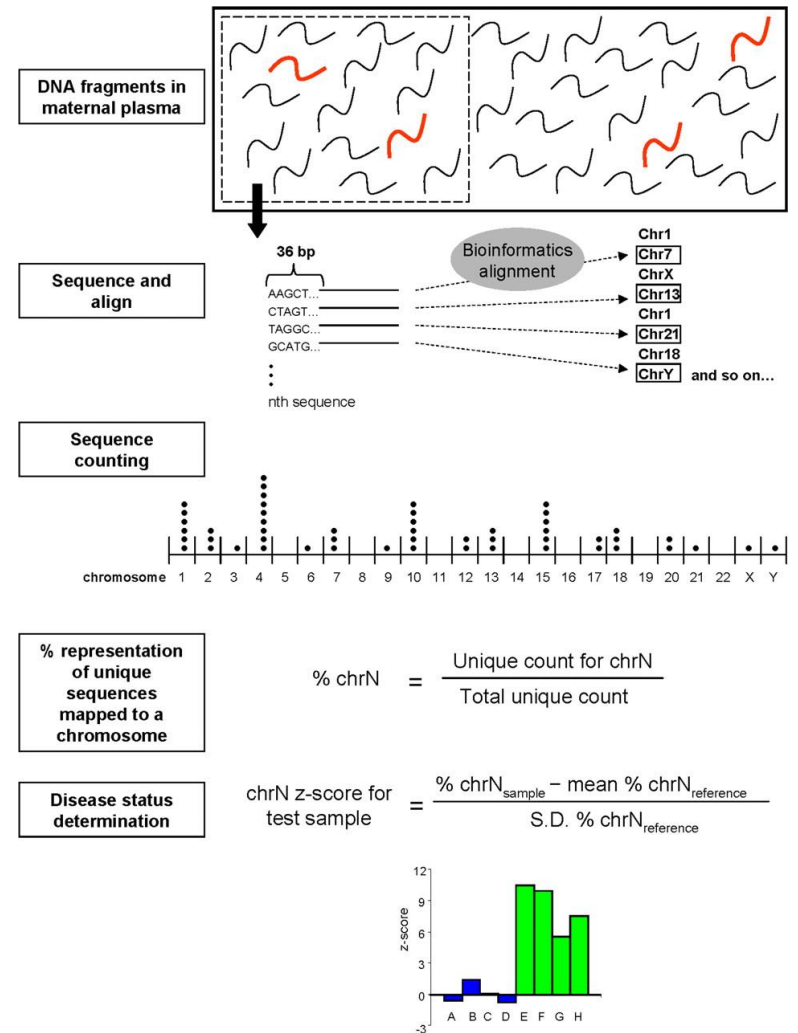


- 1997年，香港大學Dennis Lo發現cffDNA可以經由臍帶與胎盤流到母體的血液中
- 妊娠10周以上的孕婦透過抽取靜脈血即可測得
- 小片段，約佔全部游離DNA的5-20%
- 隨著孕期增加而緩慢上升
- 分娩兩小時後母血中就偵測不到cffDNA的存在

cffDNA在妊娠期間穩定存在母體血漿且產後會快速降解的特性，適合作為非侵入性產前檢測的對象

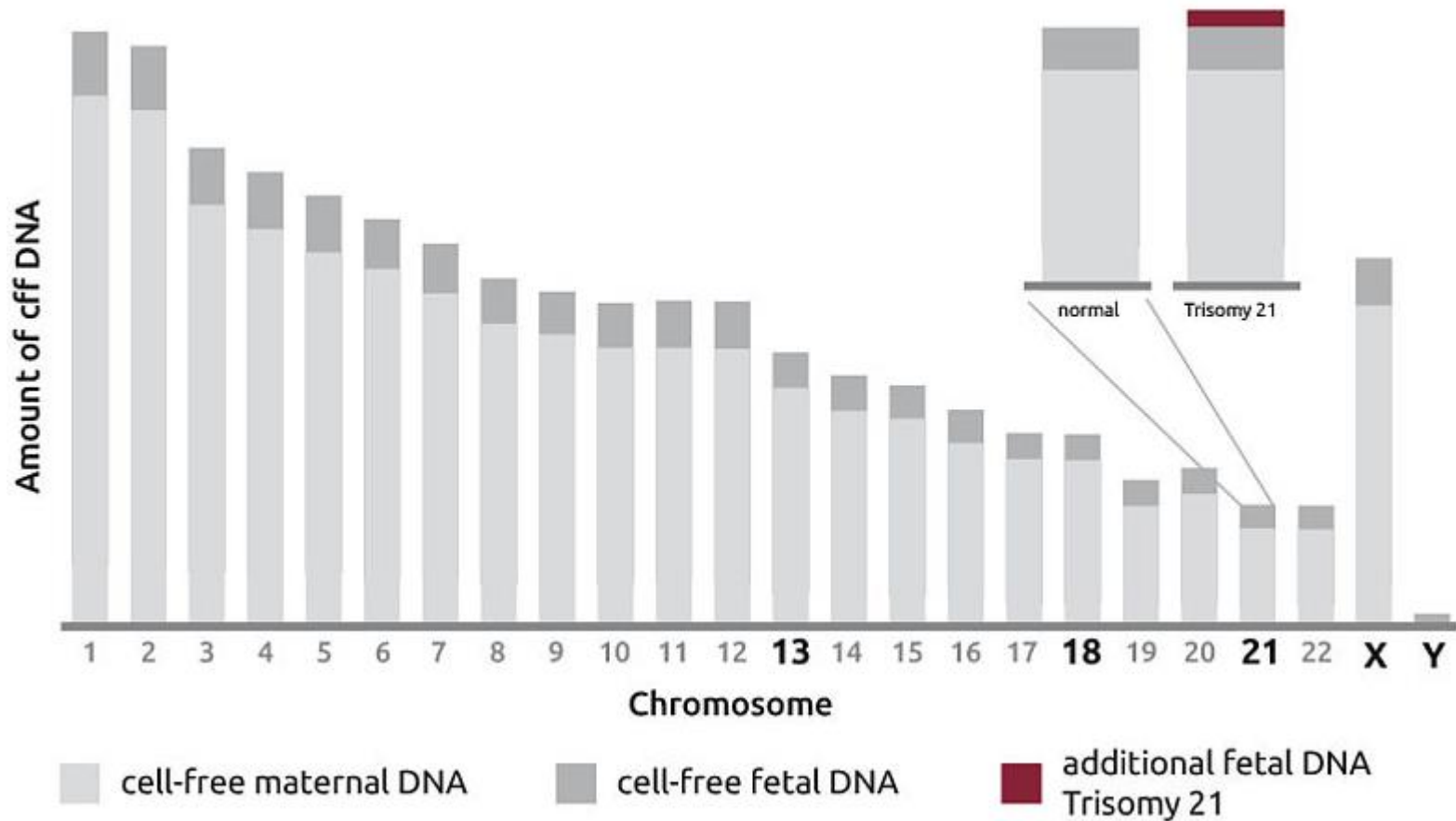
Schematic illustration of the procedural framework for using massively parallel genomic sequencing for the noninvasive prenatal detection of fetal chromosomal aneuploidy.

- 2008年，Dennis Lo利用次世代定序技術(Next Generation Sequence, NGS)
- 高通量的定序方法與生物資訊分析檢測出母血中游離胎兒DNA第21對染色體總量的微量變化
- 無需分離母體DNA與胎兒DNA



Chiu R W K et al. PNAS 2008;105:20458-20463

母血胎兒DNA



微小差距，需要靈敏度高的分子檢驗平台
~次世代定序分析 (Next Generation Sequencing)~

NIPT檢測族群

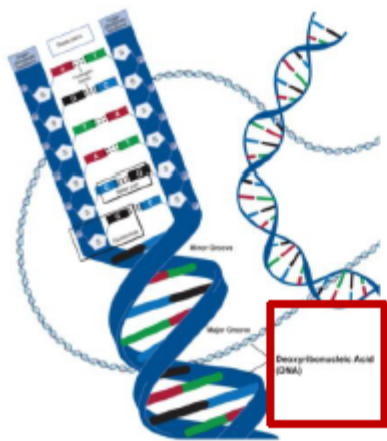
適用的孕婦族群	不適用的孕婦族群
擔心侵入性產前檢測風險之孕婦	雙(多)胞胎或同期妊娠具有萎縮卵之孕婦
不適合作羊膜(絨毛)穿刺之孕婦	孕婦本身染色體有結構或數量異常
超音波指標異常之孕婦	近期接受過異體輸血、移植手術或幹細胞治療
高齡之孕婦	接受卵子捐贈之孕婦
唐氏症高風險之孕婦	體重過重的孕婦(>80公斤)

檢測流程

懷孕10週以上之
孕婦填寫同意書
抽 10mL 靜脈血



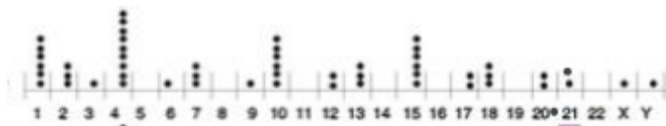
基因分析



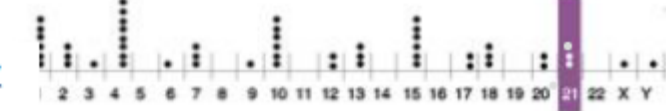
生物資訊分析



正常



21三倍體



生物統計分析

同意書說明事項

- 可偵測唐氏症(trisomy 21)、愛德華氏症(trisomy 18)、巴陶氏症(trisomy 13)及部分性染色體套數異常的胎兒
- 結果以「**檢出異常**」、「**高度風險**」與「**未檢出異常**」來表示
- 為確保血漿中含有足量的胎兒游離DNA，建議孕婦懷孕10週後再抽血接受檢測
- 若孕婦本人的染色體有結構或數量的異常，不建議進行本檢測
- 懷有異卵雙胞胎、多胞胎或同期妊娠具有萎縮卵，近期曾接受異體輸血、移植手術、幹細胞治療、人工受孕會影響報告準確性
- 體重過重的孕婦(>80公斤)，亦會降低檢測的準確性

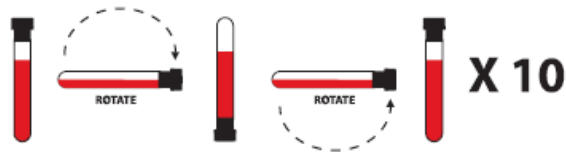
同意書說明事項

- 僅針對染色體套數進行分析，無法判斷染色體結構或基因有關的其他異常(如染色體平衡性轉位、染色體倒置、鑲嵌型染色體及染色體微小缺失或重複等)
- 當檢測結果為「**檢出異常**」或「**高度風險**」時，仍建議安排絨毛採樣(CVS)或羊膜穿刺(amniocentesis)進行染色體檢查，進一步確認診斷
- 當檢測結果為「**未檢出異常**」，僅表示胎兒罹患該染色體套數異常的機率極低，並不能完全排除胎兒有該染色體異常的風險
- 本檢測報告**不揭露胎兒性別**，若胎兒性染色體發生異常，基於醫學理由，則不在此限。

採檢注意事項



- 建議使用21-22號針頭避免溶血
- 抽取懷孕十周以上孕婦週邊靜脈血液10mL以上
- 將血液存於特殊專用採血管(Streck cell free DNA BCT®)
- 將採血管輕輕上下翻轉10次



- 將採血管裝入防撞盒，室溫保存(15-25°C)並於當天通知收檢
- 請避免例假日抽血
- 若無法當天送檢，請將血液存放室溫(15-25°C)，並於三天內送檢
- 14 個工作天
- 自費收費:15000

檢驗結果與解釋

非侵入性產前染色體篩檢結果報告







Non-Invasive Prenatal Testing – NIPT

姓名	王○麗	病歷號碼	7082400001	送檢單號	7082400001
身分證字號	A123456789	出生日期	1989/04/03	聯絡電話	(02)27049977
懷孕週數	27 週	懷胎數	Singleton	檢體種類	Plasma
採檢日期	2017/08/22	收檢日期	2017/08/24	報告日期	2017/08/30
送檢單位	好美麗診所			送檢醫師	Dr. 桃太郎
試驗方法	SOP35177D 非侵入性產前胎兒染色體篩檢(NIPT)標準操作手冊			醫囑/備註	




非侵入性產前染色體篩檢 (Non-Invasive Prenatal Testing, NIPT) 採取懷孕婦女週邊血，利用血漿中游離的 DNA 進行分析，來偵測是否胎兒染色體數目異常的狀況。染色體數目異常所造成的疾病有許多種，其中以 21 號染色體三染色體症 (唐氏症)、18 號染色體三染色體症(愛德華氏症)、13 號染色體三染色體症(巴陶氏症)為最常見的染色體疾病。

I. 檢測結果

13 號染色體 - 18 號染色體 - 21 號染色體 - 其他染色體 檢測結果

染色體	Z score	風險程度	檢測結果
13 號染色體 巴陶氏症 	0.65		未檢出異常
18 號染色體 愛德華氏症 	0.16		未檢出異常
21 號染色體 唐氏症 	-0.74		未檢出異常

風險程度說明：

-  未檢出異常 $-6 < Z \text{ score} < 2.8$
-  高度風險 $2.8 \leq Z \text{ score} < 3.5$ 或 $Z \text{ score} \leq -6$
-  檢出異常 $Z \text{ score} \geq 3.5$








































報告簽署人

醫檢師:王榮濱
健保代號:9401020012

實驗室報告專用章




(1) 其他染色體檢測結果

染色體	Z score	風險程度	檢測結果
1 號染色體 	-1.08		未檢出異常
2 號染色體 	-0.28		未檢出異常
3 號染色體 	0.05		未檢出異常
4 號染色體 	0.09		未檢出異常
5 號染色體 	-0.26		未檢出異常
6 號染色體 	-1.09		未檢出異常
7 號染色體 	0.32		未檢出異常
8 號染色體 	-0.42		未檢出異常
9 號染色體 	0.36		未檢出異常
10 號染色體 	0.8		未檢出異常
11 號染色體 	-0.24		未檢出異常
12 號染色體 	0.06		未檢出異常
14 號染色體 	-0.52		未檢出異常
15 號染色體 	-0.72		未檢出異常
16 號染色體 	-0.86		未檢出異常
17 號染色體 	0.32		未檢出異常
19 號染色體 	-0.06		未檢出異常
20 號染色體 	0.78		未檢出異常
22 號染色體 	1.26		未檢出異常
X 染色體	-0.01		未檢出異常

風險程度說明：

X 染色體：

男性： 未檢出異常 $-3 < Z \text{ score} < 3$  高度風險 $3 \leq |Z \text{ score}| < 4$  檢出異常 $|Z \text{ score}| \geq 4$

女性： 未檢出異常 $-2.8 < Z \text{ score} < 2.8$  高度風險 $2.8 \leq |Z \text{ score}| < 3.5$  檢出異常 $|Z \text{ score}| \geq 3.5$

其他染色體： 未檢出異常 $-6 < Z \text{ score} < 6$

風險程度說明

● 未檢出異常 $-6 < Z \text{ score} < 2.8$

● 高度風險 $2.8 \leq Z \text{ score} < 3.5$ 或 $Z \text{ score} \leq -6$

● 檢出異常 $Z \text{ score} \geq 3.5$

→ 低風險族群

} 高風險族群

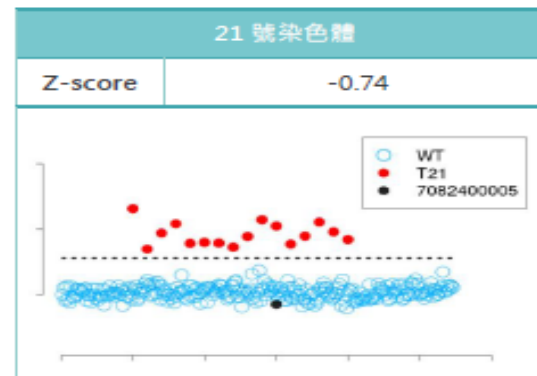
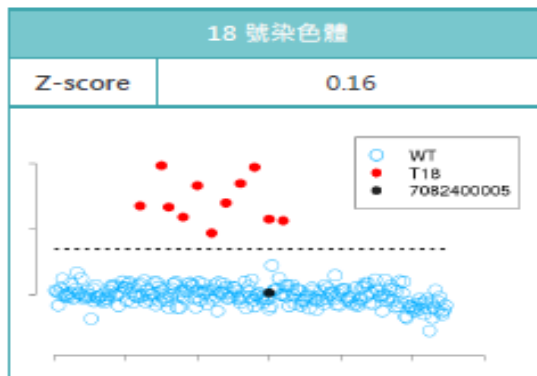
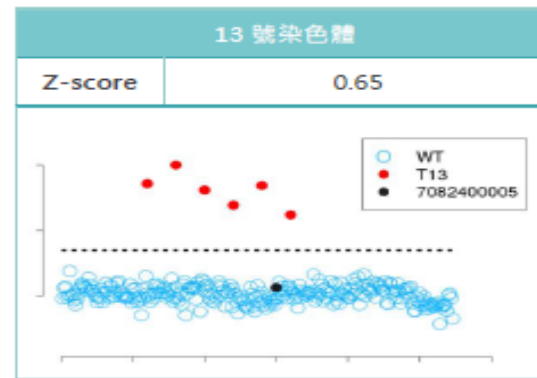
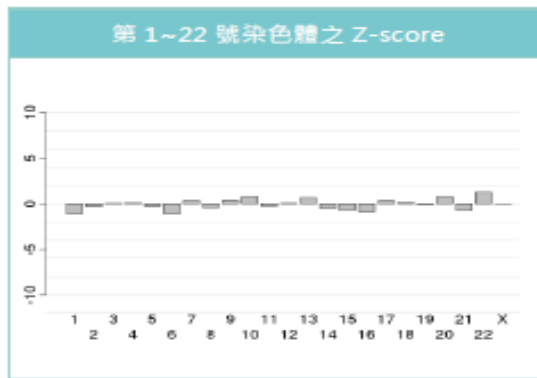


(2) 檢體 DNA 資訊

濃度 (ng/μL)	0.882
體積 (μL)	60
總量 (ng)	52.92
序列總讀深 (Total reads)	11431152
推估胎兒 DNA 比例 (Fetal DNA fraction ^{DE})	12.86%

若胎兒 DNA 比例低於 3.5%，可能造成檢測正確率下降，我們會建議孕婦一至兩週後再重新採血進行檢測，以確保結果的正確性。^{DE}

(3) 生物資訊分析及統計結果



III. 檢測說明及侷限性

1. 若檢測結果為未檢出異常，則胎兒染色體異常的機會很低，一般不會再進行羊膜穿刺或絨毛膜採樣檢查，結果由醫師進行判斷與建議。

若檢測結果為檢出異常，則由醫師判斷進行傳統的侵入性檢查（羊膜穿刺或絨毛膜採樣檢查），以進一步確認胎兒是否異常。

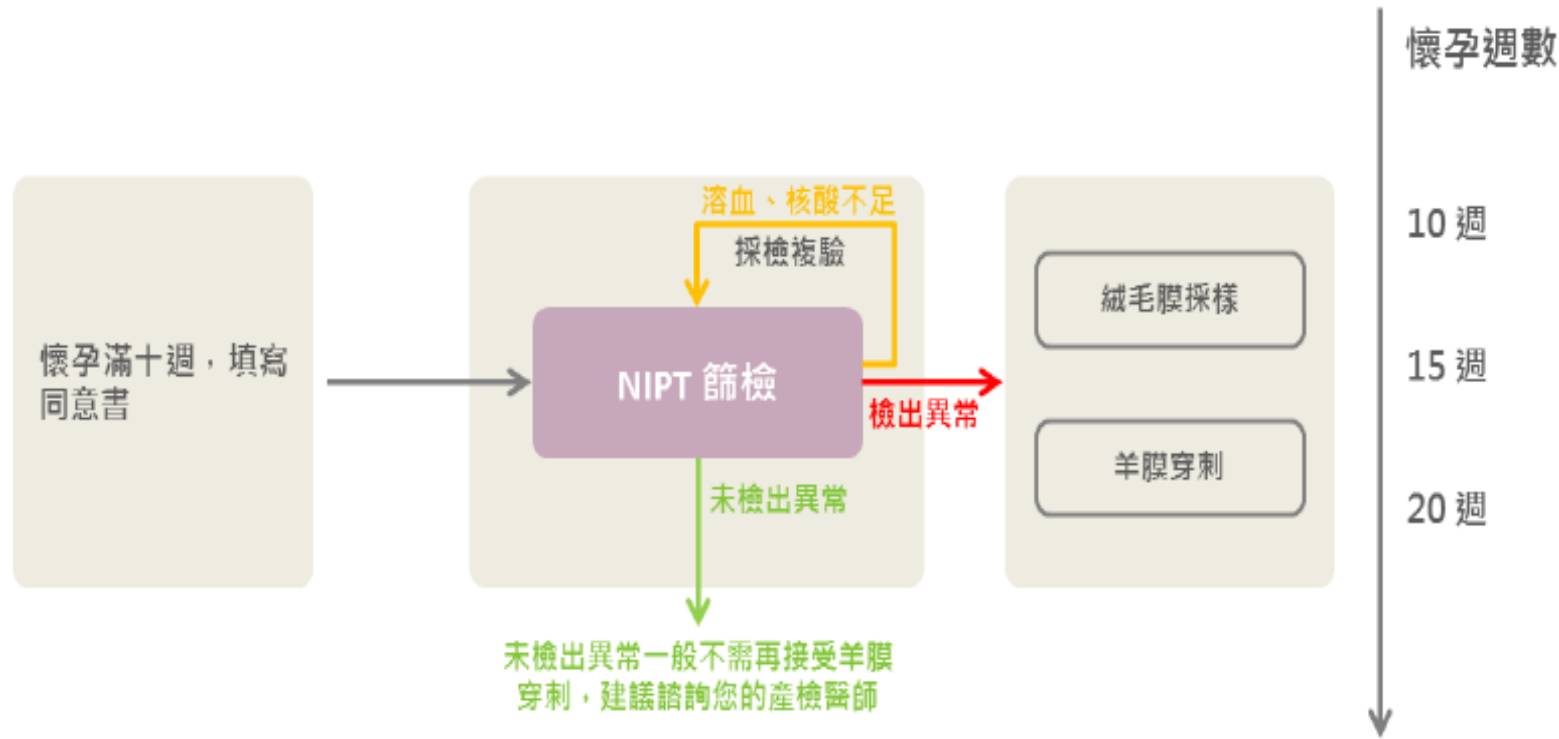
若檢測結果為高度風險，代表的是檢測結果數值落在未檢出異常與檢出異常之間的臨界值，一般而言，胎兒染色體異常的機會不高，孕婦可諮詢婦產科醫師，或是直接進行侵入性檢查（羊膜穿刺或絨毛膜採樣檢查），以確認胎兒的狀況。

2. 非侵入性產前胎兒染色體篩檢(Non-Invasive Prenatal Testing, NIPT)是採取懷孕婦女週邊血，從血漿中分離出游離的 DNA 來偵測胎兒是否有染色體數目異常(fetal aneuploidy)的狀況，如唐氏症(trisomy 21)、愛德華氏症(trisomy 18)、巴陶氏症(trisomy 13)、透納氏症(monosomy X)和克氏症候群(Klinefelter syndrome)為最常見的染色體異常疾病，可透過 NIPT 檢測出來，機具國際的研究統計 NIPT 的篩檢率如下：

異常疾病	檢出率	偽陰性率	偽陽性率
唐氏症	~99%	~1%	~0.2%
愛德華氏症	~99%	~1%	~0.2%
巴陶氏症	~79-92%	~8-21%	~1%

以上數據引自「美國遺傳健康專業教育聯合會(NCHPEG)」及「美國遺傳諮詢學會(NSGC)」的

NIPT 說明文件(Non-Invasive Prenatal Testing(NIPT)Factsheet, 2012)。其檢出率會依據實驗



NIPT 僅做 **篩檢** 之用，不可做為診斷之依據