



2009年
第一五八期

周產期會訊

發行人: 許德耀 電話: (02)2381-6198 郵政劃撥帳號: 12420668
秘書長: 蔡明松 手機: 0911-366551 戶名: 中華民國周產期醫學會
會訊主編: 蘇怡寧 傳真: (02)2381-4234 會址: 台北市常德街一號景福館2樓203室
http: www.tsop.org.tw
E-mail: tsop23816198@gmail.com

四指標母血唐氏症篩檢—台大醫院經驗

台大醫院 林芯仔/李建南醫師

自從中華民國周產期醫學會推動第一孕期胎兒頸部透明帶測量與第二孕期母血唐氏症四指標篩檢，讓台灣的唐氏症篩檢策略與世界接軌，大幅提升本國在產前檢查的水準。

四指標母血唐氏症篩檢主要是在妊娠中期(15-20週之間)抽孕婦的血檢測血清中四項物質(AFP、uE3、 β -hCG以及Inhibin-A)的濃度，再根據母親年紀、體重、人種等因子計算出懷有唐氏症兒的風險，若是懷有唐氏症胎兒的孕婦，其血液中甲型胎兒蛋白(AFP)濃度會偏低，非結合型雌三醇(uE3)濃度亦偏低，人類絨毛性腺激素(β -hCG)濃度會偏高，Inhibin A濃度亦偏高。過去使用的二指標母血唐氏症篩檢則是僅檢測AFP、 β -hCG，而三指標則是檢測AFP、uE3與hCG。根據2007年一月份ACOG practice guideline#建議，產科醫師應該提供染色體檢查或唐氏症篩檢給所有懷孕二十週以前的婦女，而各種篩檢在5%的偽陽性率下其唐氏症檢出率如下：

第一孕期 NT+PAPP-A、 β -hCG	第二孕期 母血二指標篩檢	第二孕期 母血三指標篩檢	第二孕期 母血四指標篩檢	第一孕期(NT+血清)與 第二孕期四指標篩檢 (Stepwise sequential)
82-87% [#]	約50-60%*	69% [#]	81% [#]	95% [#]

[#] 根據 ACOG practice bulletin; no. 77, 2007 Jan

* 根據The Lancet, Volume 361, Issue 9360, 8 March 2003, Pages 835-836

台灣自2008年開始推廣第二孕期母血唐氏症四指標篩檢，雖然此項檢查的唐氏症檢出率略低於第一孕期篩檢，但是在無法提供胎兒頸部透明帶檢測的醫療院所、孕婦就診時已超過胎兒頸部透明帶測量的時機(11-13⁺6週)或者第一孕期唐氏症篩檢中度風險值等情況下，第二孕期母血唐氏症四指標篩檢不失為一種檢出率相對較高的檢查，台灣目前已經約有一半左右的孕婦會選擇此種唐氏症篩檢，由於此篩檢方推行一年，臨床實行與解釋上亦曾引發一些疑問，經過諮詢後，匯總整理出以下幾點，期望能與各位前輩分享。

一、過去母血唐氏症二指標篩檢，計算出來的唐氏症風險值可以顯示二十多萬分之一，但現在的軟體計算出來最大只到1:38500。目前第二孕期母血唐氏症四指標篩檢所使用之唐氏症風險臨界值，設定為1:270，原因是過去認為孕婦接受羊膜穿刺的風險約接近此值，當篩檢結果風險高於羊膜穿刺時，即可建議孕婦接受羊膜穿刺，該設定亦符合國民健康白皮書與周產期學會的建議，而當危險值小於1:38500時，因風險值已經很小，在報告上均只顯示"<1:38500"。

二、Trisomy 18的風險臨界值為何？目前國內並無訂定Trisomy 18的風險臨界值，目前軟體之設定係依據Professor Ward 2000之理論，統一設定為1:100做為臨界值。而根據英國胎兒醫學基金會FMF所設計的第一孕期唐氏症風險計算軟體，亦無明確的Trisomy 18風險值臨界值，由於Trisomy 18絕大部分會有超音波異常發現，因此出現較高的風險值時就會建議臨床醫師仔細進行超音波檢查。

三、目前的中位值是否適用於各種人種？目前累積的資料庫主要以台灣人為主，因此也以台灣人作為計算MoM的參考，目前我們已開始計算越南人或印尼人等東方人種，期望未來能建立出亞洲人種的MoM值，但白種人或黑人的個案極少，故若遇到此案例，計算的準確率可能會較低，需由醫師判定其適當性。

四、有時陽性率會突然增加，常見是什麼因素？台大醫院剛開始做母血四指標唐氏症篩檢時，會發生突然『高風險』的個案量增加，其主要原因大多是因為樣本數較少，取樣的人種不均勻，另一要考慮的因素是實驗室的檢驗值是否有偏差，及懷孕周期是否正確。此軟體的運算基礎，主要以測量雙側顱骨徑(BPD)做為懷孕周期的計算標準，根據Ward等人在2000年所發表的研究中指出，使用BPD作懷孕周期估計的檢出率可以達79%，而以最後一次月經(LMP)來作估計的話，檢出率約是71%，因此還是建議以BPD作為週數運算標準。一般而言，如果樣本數累積夠多，且四項檢驗值確認正確，偽陽性【False Positive Rate】介於4-8%都屬於可接受範圍。因此建議臨床醫師定期跟實驗室檢視唐氏症篩檢的偽陽性率，才能確保篩檢的品質。

五、目前有發生接受母血四指標唐氏症篩檢為低危險群但確診為唐氏症的個案嗎？台大醫院目前篩檢的案例中，並未出現偽陰性的個案，但日前有一轉診案例為接受第一孕期與第二孕期母血唐氏症篩檢皆為低危險群，但仍在32週產檢時發現寶寶有十二指腸阻塞，最後確認為唐氏症患者的情形；母血唐氏症四指標篩檢的唐氏症檢出率根據國外文獻約為81-83%，未來一定會有遺漏的個案，故詳實的解說，在同意書詳實記載其檢測率，並請孕婦簽署同意書是非常重要的。

六、為何BPD小於30mm，或週數未達14週，無法計算風險值？依美國婦產科醫學會文獻指出，第二孕期唐氏症篩檢最適合的抽血周數為16-18週，而四指標的運算軟體目前主要以BPD大小做為周數推算的標準，故若BPD測量小於30mm，大於55mm，或LMP推算未達14週者，軟體皆無法計算出風險值，故報告上會顯示無法計算。與原廠確認後瞭解其計算公式為 $GA = 7 * (0.000008771 * BPD * BPD * BPD + 0.26345 * BPD + 6.8954)$ ，可供各臨床醫師參考。

七、第二孕期母血唐氏症四指標篩檢如何計算雙胞胎或多胞胎之風險值？如果孕婦懷的是雙胞胎或多胞胎，則根據BPD較大之胎兒推算周數以進行運算，而每項生化指標的MoM值，除以雙胞胎的平均因子(AFP:2.0, uE3:1.64, hCG:1.94, DIA:1.99)，即可計算出評估風險值(Pseudo-Risk)，但三胞胎或更多胞胎因缺乏學術理論，無法以母血檢查計算風險值。故目前周產期醫學會仍建議雙胞胎或多胞胎，應以第一孕期唐氏兒篩檢(NT+PAPP-A+beta-hCG)或以羊膜穿刺為建議的篩檢選擇。

八、如果是卵子捐贈的試管嬰兒，資料需不需要填捐贈者的？如果是經由卵子捐贈的試管嬰兒，因為背景風險值應該根據卵子年齡，則孕婦在填寫同意書時，必須加註卵子捐贈者的出生年月日以及種族，其餘填孕婦的資料即可。

提高篩檢的檢出率是為了提升胎兒的健康，同時也為了保障臨床醫師行醫時的風險，關於第二孕期母血唐氏症四指標篩檢系統，目前已經設立一個專屬網站 <http://www.medi-tech.com.tw>，如果臨床上遇到其他的問題，也可將您的問題上傳，一方面讓臨床醫師對母血四指標篩檢更加瞭解，亦可提供孕婦更完整的衛教。

晶片式全基因體定量分析術(array CGH, array comparative genomic hybridization)於標記染色體分析之應用 – 病例報告

陳芊鈺¹, 林芯仔^{1,2}, 李建南¹, 楊友仕¹, 蘇怡寧²
¹台大醫院婦產部
²台大醫學院臨床醫學研究所

前言

一般而言，正常人類細胞的染色體有46條，但目前世界上大約有兩百七十萬的人有多出來的一或數條小而結構異常的染色體，根據1995年人類細胞遺傳學國際命名標準(ISCN,1995)之定義，標記染色體是「一群結構異常且無法藉由傳統染色體分析(G-banded analysis)辨識的染色體」。在產前診斷中，標記染色體發現的機率是0.077%，標記染色體的患者臨床表現變異非常的大，可以是完全正常到非常嚴重的異常，因此若是在產前檢查確診有標記染色體的病人，特別是屬於自發性產生(de novo)的胎兒則難以預測他出生後的臨床表現，因為標記染色體的來源可以是人類1至22號體染色體或是X、Y性染色體中的任何一條中的任何片段，而就傳統細胞遺傳學染色體分析的方法而言，因為標記染色體很小所以不帶有任何可供辨識的部位，因此無法推測標記染色體的來源及組成，來自第幾條染色體的哪一段，因此無法推測上面帶有什麼基因？因為缺乏相關資訊，所以無法預測胎兒出生後的表現型，常造成產前診斷遺傳諮詢時的困難。因此，若能辨識位於標記染色體上的基因，對於基因遺傳諮詢將會有相當大的幫助。以下將報告兩名具有標記染色體的個案。

個案一

一個九個月大的女孩，因為長期便秘而求醫，理學檢查發現她具有肛門異位、耳前贅皮、及右眼虹膜缺損。其母親為高齡產婦，因此產前曾接受羊水分析，分析結果發現一個標記染色體，當時並無確認標記染色體來源。



個案二 (圖一)小下巴、耳前贅皮。

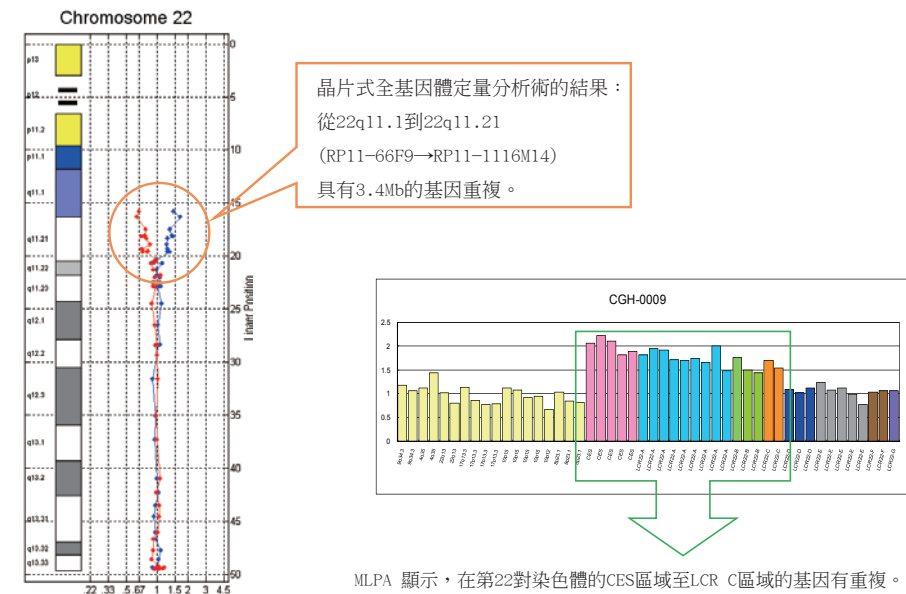
一名剛出生的小女嬰，產前檢查一切正常。出生後隨即被發現帶有多重異常，例如先天性心臟病(全肺靜脈迴流異常及心房中膈缺損)，無肛症合併瘻管，耳前小凹及贅皮，及右眼虹膜缺損。此個案的染色體分析結果顯示一標記染色體之存在(47,XX,+marker chromosome)。

方法

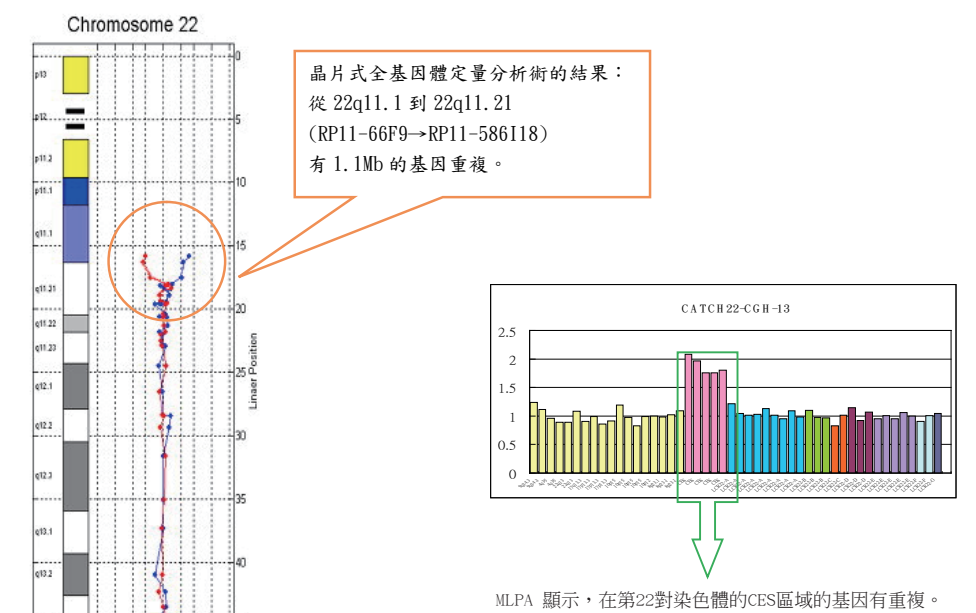
與這兩位病人的父母進行基因遺傳諮詢後，我們使用晶片式全基因體定量分析術(Bac HD Scan 1500, CMDX, CA, USA)來分析這兩個病人身上標記染色體所含有的基因量與來源。並使用多重連接探針擴增技術(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA, MRC-Holland)進行結果確認。

結果

個案一



個案二



討論

過去臨床上具有標記染色體的個案在產前遺傳諮詢時因缺乏良好的診斷工具，多以是否是遺傳自父母以及文獻報導的風險統計數據做為參考，提供家長以此資訊做為是否繼續懷孕的判斷標準。但這樣的判斷準則並不能真正滿足孕婦的需求，僅以父母的表現型來做為判斷的準則並不能將孕婦生出異常胎兒的風險降到最低，而且也有可能因為這樣的判斷準則而造成原本表現型正常的胎兒因而被犧牲。

傳統染色體檢查主要是偵測染色體數目之異常及染色體大片段構造異常如有無缺失、重複、倒轉、轉位等異常作全面性的偵測。雖然傳統染色體檢查的解析度較差，幾乎不可能檢測單一基因疾病或微小片段染色體的變化。而晶片式全基因體定量分析術(Array CGH)以高解析度偵測全基因套數的改變，是一種有效率且敏感的技術，可偵測傳統染色體檢查不出之微小片段染色體缺失或重複的疾病，以輔助傳統染色體檢查之不足，因此Array CGH適合用來確認標記染色體的來源，而且可以定位出所包含的染色體區域、斷點以及其上所包含的基因。

傳統染色體檢查相較於分子細胞遺傳學方法的最大好處是可觀察到染色體間的平衡性轉位且花費相對低廉，傳統染色體檢查與新的分子遺傳學檢查(如aCGH)是相輔相成的檢查，當傳統染色體檢查出標記染色體時，aCGH則可以提供更多的遺傳資訊，讓家長在充足的資訊底下做決定。