

產前篩檢與產前診斷

Prenatal Screening and Diagnosis

文獻來源: 1. *An overview of current prenatal genetic screening and diagnosis*

guidelines. Santoli CMA, Dotters-Katz SK, Sparks TN, Kuller JA. Pregnancy.

2025;1:e70016. DOI: 10.1002/pmf2.70016

2. 衛生福利部實驗室開發檢測登錄管理系統: 遺傳相關基因檢測介紹-孕前、產前及產後.

天主教耕莘醫院 梁文謙、鄒國英

緒論：產前遺傳學的演進與臨床策略意義

隨著基因檢測技術 (尤其是次世代定序 Next Generation Sequence, NGS) 處理速度與精確度的飛速進展，產前遺傳學已發生根本性的變革。臨床實踐已從過去單純依賴孕婦年齡進行的風險評估，轉向以精準醫學為基礎、證據為導向的動態篩檢策略。在當前的臨床環境中，醫師能否精準掌握各專業學會指引間的差異，不僅關乎技術選擇，更是實踐「以病人為中心」的核心。透過理解檢測工具的臨床實效與殘餘風險 (Residual risk)，臨床醫師方能引導患者在複雜的資訊中做出符合其價值觀的決策。

產前檢測的核心概念：篩檢與診斷的區分

• 產前篩檢 (Prenatal Screening) :

針對一般孕婦族群，以非侵入性方式進行「風險評估」。其結果是以機率呈現(如 1:1000)，旨在篩選出高風險者。

• 產前診斷 (Prenatal Diagnosis) :

旨在獲取確切的「是或否」答案。當篩檢結果高於臨床閾值時，必須透過診斷程序來確認胎兒是否確實有基因方面的異常。

產前篩檢 vs. 產前診斷對照表

比較項目	產前篩檢 (Prenatal Screening)	產前診斷 (Prenatal Diagnosis)
核心目的	評估機率 (找出高風險群)	確定答案 (最終診斷)
適用對象	所有孕婦	篩檢高風險、超音波異常、家族史、高齡者
常見技術	母血篩檢、NIPT、超音波	羊膜穿刺、絨毛膜取樣、臍帶血採樣
侵入性	無 (安全性高)	有 (帶有輕微流產風險)
診斷效力	具偽陰/偽陽性風險	臨床金標準 (Gold Standard)

非侵入性產前篩檢 (NIPT/NIFTY/NIPS) 技術詳解

Non-invasive prenatal test (NIPT)、Non-invasive prenatal screening (NIPS)、Non-invasive fetal trisomy test (NIFTY) 為相同檢查之代稱，後以 NIPT 稱之。非侵入性產前篩檢透過次世代定序

(NGS) 技術分析母體血中的胎兒游離 DNA (cell-free DNA, cfDNA)，已成為全球產檢的新趨勢。

- **技術規格：** 建議於懷孕滿 **10 週** 後進行。透過抽取 10mL 母體靜脈血，分離其中的 cfDNA 進行分析。報告週期約 **10-14 個** 工作天。

- **偵測範疇：**

- **核心標的：** 唐氏症 (T21)、愛德華氏症 (T18)、巴陶氏症 (T13)，準確率高達 **99%** 以上。

- **進階版本 (如 NIFTY PRO)：** 提升定序深度達 4 倍，可篩檢性染色體異常及 **84 項染色體微片段缺失/重複疾病**。

- **局限：** 妊娠期間母體血中循環的 cfDNA，主要是來自造血系統的母體 cfDNA 和來自絨毛膜胎盤絨毛細胞滋養層的胎兒/胎盤 cfDNA 的組合，有出現假陽性和假陰性結果的可能性。因而 cfDNA 檢測仍是屬於「篩檢」而非「確診」。若結果為高風險，仍需進行羊膜穿刺進行確診。近年發展出第二代 NIPT 檢測，以專利的檢測技術，精確區分母血中胎兒與孕婦的游離 DNA，再獨立檢查胎兒的 DNA，以提高染色體、微小片段缺失疾病檢測的準確度，更避免因為胎兒游離 DNA

過低，或者孕婦 DNA 異常而影響檢測的準確度。

侵入性診斷技術：確診的「黃金標準」

當風險指標升高或超音波觀察到結構變異時，侵入性採樣是獲取胎兒細胞進行精準染色體或基因分析的唯一途徑。

- **絨毛膜取樣術 (CVS)：**建議週數 **10-13 週**。抽取胎盤組織，優點是可極早期獲得診斷。

- **羊膜穿刺術 (Amniocentesis)：**建議週數 **15-20 週**(最常見)。在超音波導引下抽取羊水，取得胎兒細胞。

- **臍帶血採樣 (Cordocentesis)：**建議週數 **20 週後**。直接抽取胎兒血液，用於快速染色體分析(5-7 天) 或血液疾病檢測。

*許多家長對侵入性檢測感到恐懼，但根據最新文獻數據，羊膜穿刺的流產風險已降低至 **0.1% 至 0.3%**。ACOG 建議，無論年齡大小，醫療人員都應提供診斷性測試作為選項，因為染色體微片段異常的發生與母親年齡無關。

進階基因檢測工具：從快速非整倍體篩檢到全基因體定序

- **快速非整倍體篩檢 (Quantitative Fluorescence PCR, QF-PCR)：**

- **技術：**QF-PCR 檢測基於染色體特異性脫氧核糖核酸 (DNA) 序列的擴增，擴增的 DNA 片段可以透過自動掃描儀以峰面積的形式進行可視化和定量。。

- **定位：**它具有高度靈敏度、自動化程度高，常用於快速產前診斷，通常作為第一線檢測方法，與核型分析(Karyotyping)同時進行或取代核型分析。

- **優勢：****24-48 小時**內產出報告，針對 T21, T18, T13 與性染色體。

- **局限：**無法偵測結構性異常(如易位、倒位)或常見染色體異常以外的問題。

- **羊水晶片 (Chromosomal Microarray Analysis, CMA)：**針對微缺失/微重複症候群。NIPT 雖能篩檢 84 項微缺失，但**羊水晶片才是確診這些微小異常的唯一標準**。

- **全外顯子定序 (Whole Exome Sequence, WES)：**

- **外顯子**為基因能夠轉譯為蛋白質的區段，占整段基因約 1-2%。

- **優勢：**涵蓋 85% 的已知致病突變。

- **適用：**當超音波發現結構異常，但傳統染色體檢測或晶片結果正常時，WES 是診斷罕見單基因病的首選工具。

- **全基因體定序 (Whole**

Genome Sequence, WGS)：

- 警示：雖然最全面，但產生的數據極其龐大，且充滿「臨床意義不明位點」，解讀極其困難，可能導致不必要的醫療壓力。

孕前/孕早期帶因者篩檢

臨床上常有健康夫妻疑惑：

「我們家族都沒病，為什麼要測？」事實上，罕病兒的發生率約為 1/250，大多源自健康的隱性帶因者。

- 高帶因率數據：遺傳性聽損帶因率高達 4%、脊髓性肌肉萎縮症 (SMA) 為 2.5%。
- 遺傳邏輯：若夫妻雙方皆為同種隱性基因帶因者，每一胎將有 1/4 的機率患病。
- 帶因者篩檢的最佳時機是「備孕期」。若在懷孕前發現風險，夫妻可選擇胚胎著床前基因診斷挑選健康胚胎；若已懷孕，則需立即針對胎兒進行精準位點診斷，避免生下罕病兒的遺憾。

唐氏症為例：產前診斷臨床決策路徑與建議

- 第一階段：初始篩檢 (10-14 週)
 - 低風險族群：首選 NIPT (cfDNA 檢測) (偵測率 >99%)，其效力優於傳統初唐篩檢 (85-90%)。
 - 高齡產婦 (滿 34 歲)：

政府提供 5,000 元補助，建議直接考慮羊膜穿刺 + 羊水晶片。

- 第二階段：關鍵決策閾值
 - 若篩檢機率高於 1:270 或 NIPT (cfDNA 檢測) 為高風險，應立即安排羊膜穿刺確診。
- 第三階段：深度診斷 (超音波異常)
 - 若超音波發現胎兒結構異常 (如心臟、肢體缺陷)，應直接跳過篩檢，選擇羊膜穿刺配合 WES (全外顯子定序)，以排除單基因突變風險。

美國四大學會指引比較

本報告綜合分析四大權威組織於 2016 年至 2023 年間發布或確認的指引：

- 美國婦產科醫學會 (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)
- 母胎醫學會 (Society for Maternal Fetal Medicine, SMFM)
- 美國遺傳醫學會 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)
- 國際產前診斷學會 (International Society for Prenatal Diagnosis, ISPD)

1. 帶因篩檢 (Carrier Screening)

帶因篩檢旨在識別攜帶遺傳疾病變異的無症狀個體。隨著多民族社會的融合，傳統「族裔導向」篩檢因患者對祖先資訊掌握

不明確而面臨侷限。策略已顯著向「泛族裔」及「擴展型帶因篩檢 (ECS)」轉型，以解決遺傳異質性問題並提升生殖公平性。

體積 $MCV < 80 \text{ fL}$ 且無法解釋，應進行分子遺傳檢測以排除 α -地中海貧血 帶因。

ACOG 與 ACMG 關鍵差異分析

ACMG 將篩檢分為四級：

第一級：囊性纖維化 (CF)、脊髓性肌肉萎縮症 (SMA) 和基於風險的篩檢

第二級：第一級及帶因者頻率 $\geq 1/100$ 的疾病

第三級：第二級、帶因者頻率 $\geq 1/200$ 的疾病，以及部分 X 連鎖遺傳疾病

第四級：第三級及帶因者頻率 $< 1/200$ 的疾病

ACMG 採取的第三級擴張策略顯著提高了檢出率：將閾值從頻率 $\geq 1/100$ 擴展至 $\geq 1/200$ ，受影響夫婦的檢出率可增加 4%。

此外，ACMG 針對女性篩檢 97 種隱性及 X 染色體疾病，但對男性伴侶僅建議篩檢隱性疾病。

由於 X 染色體不活化 (X-inactivation) 影響，女性帶因者（如法布瑞氏症或肌肉萎縮症）可能出現臨床症狀。第四級篩檢保留給疑似近親結婚，或家族病史明顯時使用。

ACOG 則建議所有孕婦都接受最低 SMA 及 CF 的篩檢。若孕婦血紅蛋白電泳正常，但平均紅血球

比較項目	美國婦產科醫學會 (ACOG)	美國遺傳醫學會 (ACMG)
篩檢模式	接受「族裔特定」、「泛族裔」及「擴展型」並行。	不分族群的分級篩檢(1-4 級)
核心篩檢項目	最低標準：SMA、CF (23 種變體) 若孕婦血紅蛋白電泳正常，但平均紅血球體積 $MCV < 80 \text{ fL}$ 且無法解釋，應進行分子遺傳檢測以排除 α -地中海貧血 帶因。	建議第 3 級：涵蓋 97 種隱性疾病及特定 X 染色體疾病。
X 染色體疾病	僅建議有家族史 (如智能障礙、POI) 時篩檢 Fragile X。	採人口中立立場，第 3 級已納入特定 X 染色體疾病。
伴侶檢測時機	建議採取序貫篩檢 (Sequential) (孕婦異常再驗伴侶)。	建議懷孕期間採取同時檢測 (Concurrent) 以爭取時效。

2. 非侵入性胎兒染色體篩檢 (cfDNA screening)

自 2011 年應用以來，NIPT 的 cfDNA 技術快速取代傳統的血清檢查。然而，其來源為胎盤細胞 (滋養層)，而非胎兒本身。臨床醫師必須向患者強調其「篩檢」本質，任何陽性結果均需透過侵入性診斷確認。

篩檢項目	ACOG (2020)	SMFM (2015)	ACMG (2023)	ISPD (2023)
常見非整倍體 (T13/18/21)	推薦	推薦	推薦	推薦
性染色體非整倍體 (SCA)	諮詢後提供	諮詢後提供	推薦	諮詢後提供
22q11.2 微片段缺失	證據不足	證據不足	推薦	證據不足
罕見體染色體三倍體 (RATs)	未建議	未建議	證據不足	證據不足
單基因疾病	證據不足 (2024 再確認)	未表態	未表態	未表態

四大組織對 cfDNA 檢測之立場比較表

• **美國婦產科醫學會 (ACOG):** 在 2020 年正式建議，**所有年齡層的孕婦**皆可將 NIPT (cfDNA screening)作為首選篩檢工具，因其準確度顯著優於傳統的初唐篩檢 (偵測率約 85-90%)。

Trisomy 21 (敏感性 98.9%，特異性 99.9%)

Trisomy 18 (敏感性 94.1%，特異性 99.9%)

Trisomy 13 (敏感性 100%，特異性 99.9%)

• **22q11.2 缺失(迪喬治氏症候群):** ACMG 基於 SMART(敏感性 83.3%，且針對較小缺失之 **PPV 可達 52.6%**)明確推薦篩檢。ACOG 與 ISPD 則因成本效益與臨床效能數據不足仍持保留態度。

- **罕見體染色體三倍體 ((Rare Autosomal Trisomies, RATs):** 四大學會一致反對納入常規篩檢。其生物學主因在於 RATs 高機率反映**局限型胎盤嵌合**。

- **單基因疾病：** ACOG 在 2019 年發布並於 **2024 年再確認**的實務建議指出，單基因疾病 cell free-DNA 篩檢目前臨床驗證有限，尚不建議在一般風險族群中使用。

3. 產前診斷技術

侵入性診斷在提供確定性資訊方面具不可替代性。

檢體:

核心技術之策略定位

染色體核型分析 (Karyotyping)

- 當細胞發生遺傳變異時，其染色體結構亦隨之變化，而導致染色體之結構或數目異常。染色體經過適當染色後，會產生特定明暗相間之染色條帶，可以用來分析鑑定及研究細胞之遺傳變異。

染色體晶片 (CMA):精準診斷的首選

- CMA 對於超音波發現結構異常的胎兒，較傳統核型分析增加 6% 的診斷檢出率。
- ACOG、SMFM 與 ACMG 均推薦 CMA 作為結構異常胎兒及死產評估的首選工具。

全外顯子 (WES) 與全基因體定

序 (WGS)

- 超過 50%結構異常的胎兒在染色體核型分析以及染色體晶片可能正常。

- **學會立場分歧：** ACMG (2020) 與 ISPD (2022) 建議在 CMA 正常但有結構異常時考慮 ES/GS。ACOG 則維持保守立場，目前僅建議在研究環境中使用。

- **高收益領域：** ES 對多系統異常胎兒診斷率提升 31-33%，在非免疫性胎兒水腫、骨骼系統異常及心臟異常中效益最高。

結論

產前遺傳學正從微觀細胞水平轉向核苷酸水平診斷。本報告揭示了各學會在技術採納速度上的顯著分歧，這往往源於指引更新的時間差與對證據門檻的堅持。

所有年齡層的孕婦皆可將cfDNA檢測作為常見染色體非整倍體 (aneuploidies)首選篩檢工具。如為高風險，再做侵入性羊水染色體晶片確立診斷。不建議使用 cfDNA 檢測進行微缺失 (microdeletion)篩檢，各學會也一致建議不要對罕見體染色體三倍體(RATs)進行 cfDNA 篩檢。

美國婦產科醫師學會 (ACOG) 和美國醫學遺傳學與基因組學學會 (ACMG) 都支持產前 (理想情況下是孕前) 帶因者篩檢 (prenatal carrier screening)，但對

於最佳篩檢方法和篩檢疾病數量，存在不同的指導意見。

臨床醫師應考慮的三大關鍵因素

1. 指引發布的背景時效：

ACOG 在 cfDNA 篩檢與 CMA 的核心建議多基於 2016-2020 年的文件，而 ACMG 與 ISPD 則納入了 2021-2023 年的最新實證，這種時間跨度是導致策略分歧的主要驅動因素。

2. 臨床實用性與成本效益：

臨床醫生應了解產前基因篩檢和診斷方案的益處和局限性，以便幫助患者選擇合適的基因檢測。

3. 擔任遺傳諮詢角色：

技術進步無法取代詳細的諮詢。提供檢測前後的諮詢以及選擇檢測策略至關重要。