

原創源生技因企業版圖擴大，自 2023 年 6 月 16 日起更名為訊聯基因數位(股)公司

漫談 NIPT 準確與否 - 怎麼會有偽陽性呢？

- 因為篩檢的數值是來自媽媽和胎兒胎盤綜合的影響 -

醫生！！我一定要抽羊水嗎？

產檢項目這麼多，我看網路大家都做 NIPT。

不過上面說有高風險還是要抽羊水才準，我看有些人高風險抽羊水也會翻盤。

NIPT 是怎麼看到胎兒的異常？到底準不準啊？

以上來自孕婦的話大家一定不陌生
檢測準不準到底可以怎麼看呢？報告上有特異性、敏感性又是甚麼呢？
先利用圖表作為範例做重要名詞解說

	真的有異常的人	沒有異常的人
篩檢結果 陽性	95 人 (真陽性)	15 人 (偽陽性， 假警報虛驚一場)
篩檢結果 陰性	5 人 (沒測到的偽陰性)	85 人 (真陰性)

敏感性(Sensitivity)：在真的有異常的人中，篩檢結果確實呈現陽性的百分比—以圖表為例就是 $95/(95+5)=95\%$

特異性(Specificity)：在真的沒有異常的人中，篩檢結果確實呈現陰性的百分比—以圖表為例就是 $85/(85+15)=85\%$

陽性預測值(Positive predictive value, PPV)：所有篩檢結果為陽性的人中，確實真的有異常的人的百分比—以圖表為例就是 $95/(95+15)=86.4\%$

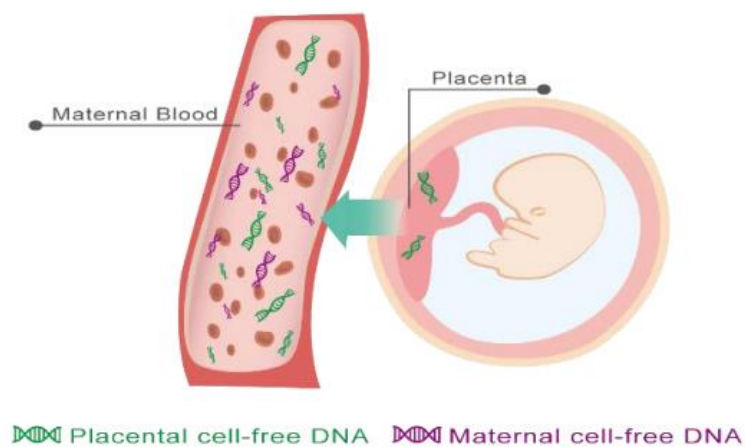
陰性預測值(Negative predictive value, NPV)：所有篩檢結果為陰性的人中，確實沒有異常的人的百分比—以圖表為例就是 $85/(85+5)=94.4\%$

所以篩檢結果為陽型，其陽性準確率為 86.4%
若是篩檢結果為陰性，那麼陰性準確率則會是 94.4%

讓我們回到這次要討論的主角：NIPT

非侵入性產前染色體篩檢 (Non-invasive Prenatal Test, NIPT; 又稱 Non-invasive Prenatal Screening, NIPS 或 Cell-free DNA testing, cfDNA)，是一種篩檢型的檢測，NIPT 檢測只能提示受檢者之胎兒具有特定染色體異常的高風險，但並非診斷型的檢測。

NIPT 是利用孕婦血漿內含微量的胎盤 DNA 來篩檢胎兒是否有可能有染色體異常疾病。胎盤細胞凋亡後的短片段 DNA 會進入母體血液循環，約佔母體血漿 DNA 總量 3-13%。一般 NIPT 檢測，來自母體 DNA 及胎盤 DNA 乃混在一起檢驗的，並非直接檢測胎兒 DNA。這也是為什麼高風險陽性 NIPT 檢測結果，仍需要後續抽羊水做確診檢測，NIPT 檢測結果還不能直接判定胎兒染色體狀況。



這次要分享的內容重點聚焦：當 NIPT 篩檢結果為陽性而抽羊水的結果為無異常，NIPT 的結果就只能歸類到偽陽性，陽性預測值(PPV)太低不夠準確嗎？

在之前的遺傳諮詢專刊曾經提過，NIPT 準確度可能受多重因子影響，包含：胎盤染色體組成、多胞胎妊娠、母體用藥、母體染色體組成、母體健康狀況等等，不同的個案有不同的狀況。常 NIPT 結果和羊水結果不一致時，究竟是真的 NIPT 檢測不準，抑或是真的有甚麼其他因素影響結果，進而導致影響 NIPT 判讀。以下分享幾個案例，利用不同的檢測平台，或是不同來源的生理檢體，找出真正的影響因子，得到了可以推論當初影響 NIPT 篩檢的原因。

NIPT 檢測延伸閱讀：

- ✓ 創源遺傳諮詢專刊第 014 期 精準的胎兒檢測來自相輔相成的產檢三寶 - NIPT、Karyotype、SNP Array
- ✓ 創源遺傳諮詢專刊第 015 期 NIPT 全染色體分析之臨床影響





【案例分享】

Case 1 - 胎盤本身有染色體鑲嵌異常；胎盤：43%鑲嵌型 T21 異常

13⁺¹
wk

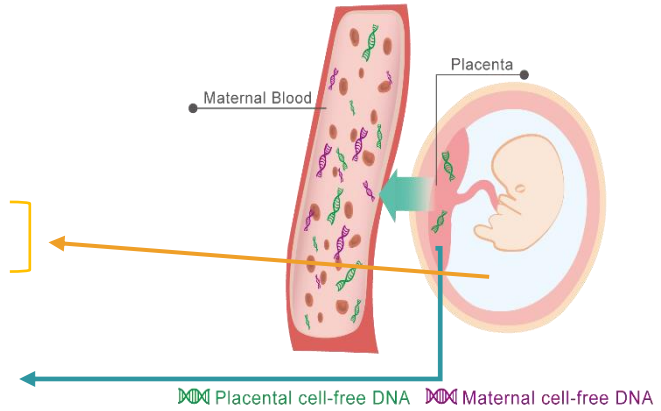
NIPT 檢測結果：T21 唐氏症高風險

16⁺³
wk

羊水染色體核型分析結果：46,XY
羊水晶片結果：未進行檢測

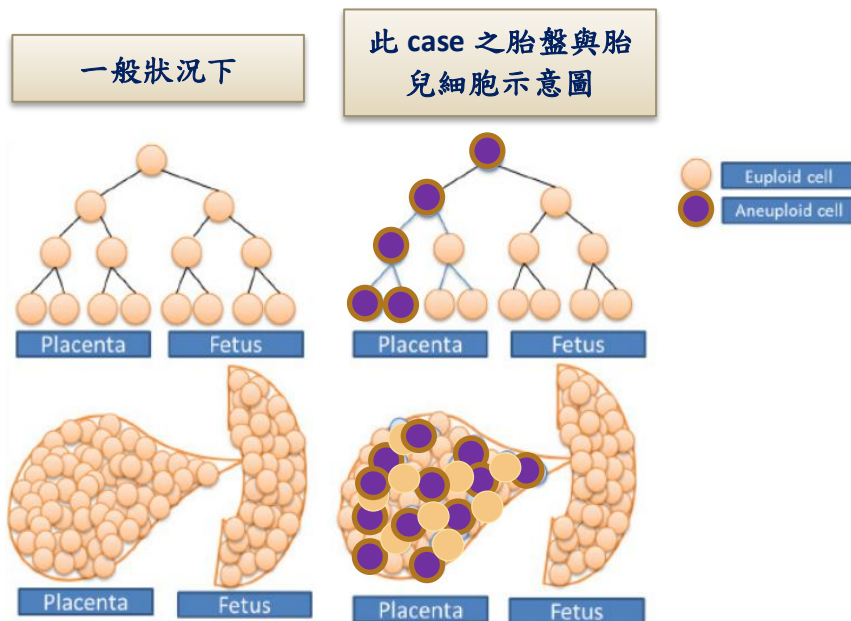
38⁺³
wk

胎盤核型分析結果：46,XY
胎盤晶片結果：arr(21)x3[0.43]



孕婦本身非高齡，羊水染色體核型分析無異常。於生產後提供胎盤做檢測，分散選擇了胎盤上不同的位置採檢。胎盤組織的染色體核型分析結果無異常。胎盤組織的晶片檢測結果，有偵測 arr(21)x3[0.43] 鑲嵌型 T21，意即胎盤本身同時帶有染色體正常及染色體異常的細胞，為鑲嵌型。

由於 NIPT 篩檢的檢測原理，即是分析源自胎盤的游離 DNA，因此個案的 NIPT 結果會受胎盤染色體狀況影響。而此案例胎兒羊水檢測為正常，推論染色體異常之細胞僅存在於胎盤，即典型的限制型胎盤染色體鑲嵌(Confined placenta mosaicism, CPM)。



Picture Source: Genetics Education Canada - Knowledge Organization (GEC-KO)

Case 2 - 胎兒本身有微片段異常；

羊水晶片才看到的：21q22.3 3.19 Mb microduplication

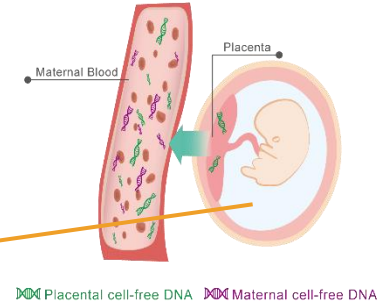
13⁺¹
wk

NIPT 檢測結果：T21 唐氏症高風險

16⁺¹
wk

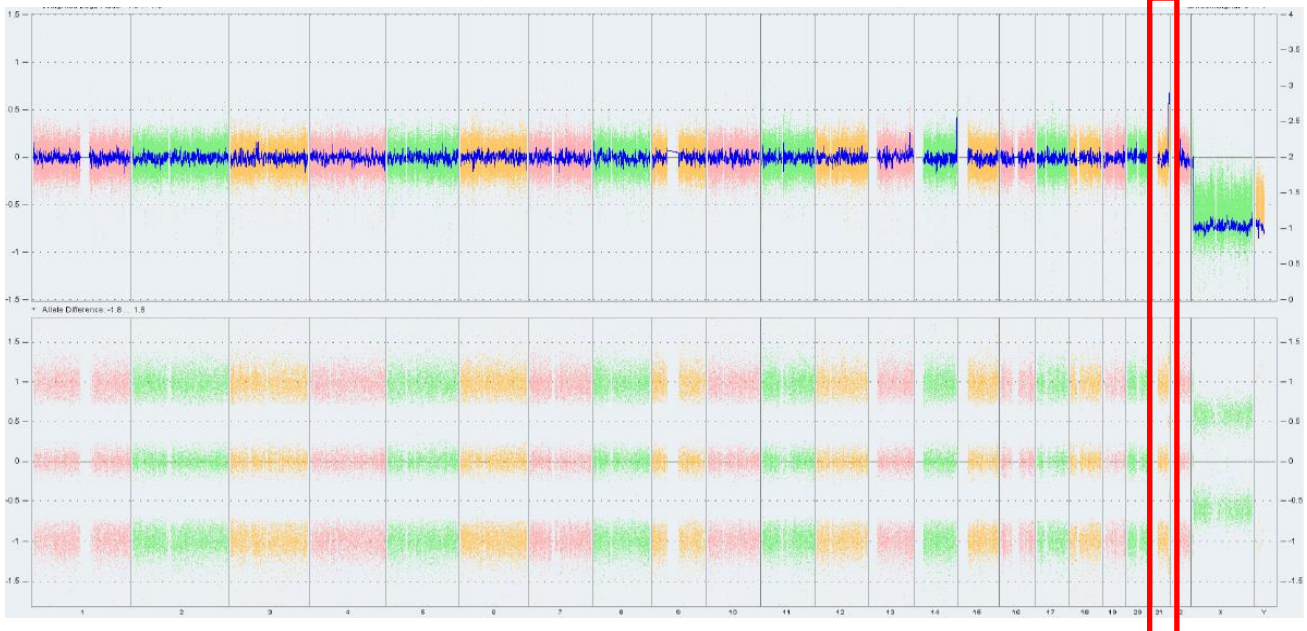
羊水染色體核型分析結果：46,XY

羊水晶片結果：21q22.3 3.19 Mb microduplication



孕婦本身是高齡孕婦，進行 NIPT 篩檢發現唐氏症高風險，後續抽羊水進行核型分析及羊水晶片檢測，染色體核型分析結果無異常，於羊水晶片檢測偵測胎兒在第 21 對染色體有微小片段擴增。此片段變異並未有導致唐氏症或其他已知異常相關臨床症狀案例，預估臨床風險低，經過遺傳諮詢，孕婦選擇繼續妊娠。

由此案例可知，有時候並不一定是偽陽性，而是檢測工具解析度或方法學限制。在一般的認知中，若要確診唐氏症，進行羊水核型分析即可，因此可能有更多類似的案例以為是 NIPT 偽陽性，但其實只是沒有發現到微片段異常的真陽性。

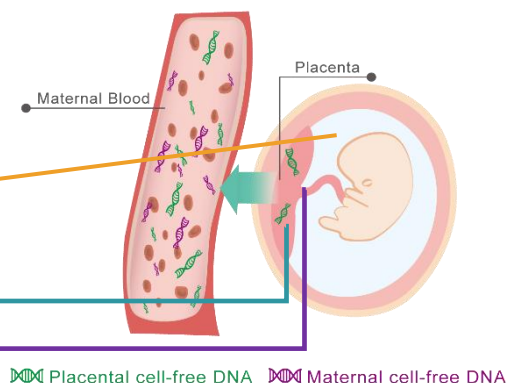


Case 3 - 胚胎染色體異常，染色體自救成功；胎盤 Mosaic T18 / UPD18

12⁺⁴ wk NIPT 檢測結果：T18 愛德華氏症高風險

16 wk 羊水染色體核型分析結果：46,XY
羊水晶片結果：UPD18

38⁺⁶ wk 胎盤晶片結果：UPD18/T18
臍帶晶片結果：UPD18

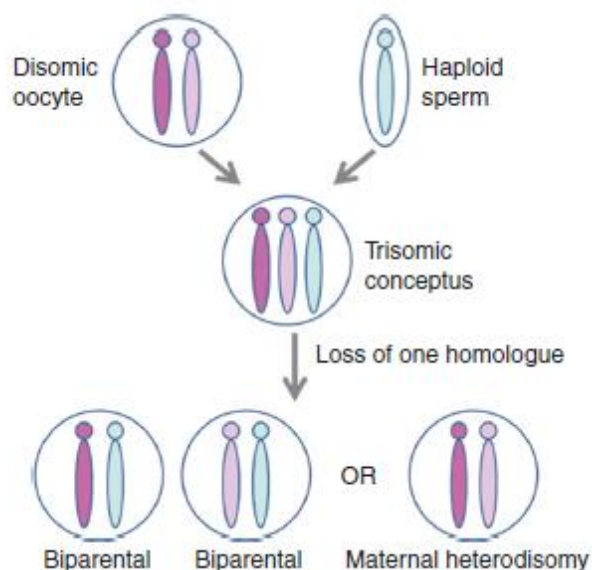


孕婦為高齡，羊水核型分析檢測結果無異常，但羊水晶片於第 18 對染色體呈現單親二體，已知第 18 號染色體的單親二體症(UPD18)不直接導致臨床病症。於生產後做胎盤檢測，分散選擇了胎盤上不同的位置採檢，在不同的胎盤組織偵測 Mosaic T18 及 UPD18，同時也於臍帶晶片檢測偵測和胎兒羊水晶片相同的結果-UPD18。

由此可推測胚胎一開始的染色體應為 T18，即共有三條第 18 號染色體。於胚胎發展過程中，經染色體自救，於第二孕期羊水檢測時，胎兒僅偵測到帶有兩條第 18 號染色體。原本以為是偽陽性，可以幫 NIPT 平反為真陽性。

[補充說明]

三體自救是一種遺傳學機制，含有三條同一號碼染色體的受精卵，可能會於細胞分裂過程中將其中多的一條染色體丟失，以便形成常見的二倍體染色體補體。



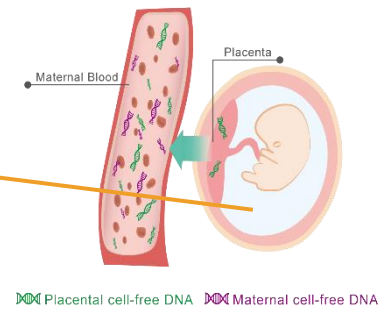
Picture Source: Genetics in Medicine (2020) 22:1133-1141.

Case 4 - 媽媽本身有微片段異常;**母血晶片：21q21.1q21.2 4.2 Mb microduplication**

11⁺¹ wk NIPT 檢測結果：T21 唐氏症高風險

16⁺⁴ wk 羊水染色體核型分析結果：46,XY
羊水晶片結果：arr(X,Y)×1,(1-22)×2

母血晶片結果：21q21.1q21.2 4.2 Mb microduplication



孕婦本身非高齡，進行羊水晶片及核型分析檢測，檢測結果皆無異常。考量 NIPT 亦受母體染色體影響，醫師亦跟孕婦討論是否願意看看自己本身是否帶有染色體微片段變異的可能，並針對孕婦本身進行血液 SNP 晶片檢測後。果不其然，孕婦本身在第 21 對染色體有微片段的擴增，因 NIPT 就是針對母血 DNA 及胎盤 DNA 混合來做檢測，因此 NIPT 的檢測結果受到母親的干擾也是可以理解的。

除了上述的案例以外，也有文獻提及，若是孕婦本身有腫瘤、白血病之類的疾病，因為這些組織細胞也有可能釋出帶有異常染色體的 DNA，進而造成母體干擾，使得 NIPT 篩檢結果呈陽性，誤認為胎兒有異常高風險。而現今的 NIPT 發展越來越進步，雙胞胎也並非完全不能檢測，不過美國醫學遺傳學和基因組學學會 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 的指引中仍有提及多胞胎是可能影響 NIPT 篩檢結果的因素之一。學會指引亦有提及多胞胎中的萎縮胚胎 (vanishing twin)，有可能影響 NIPT 的疾病風險篩檢判斷。多胞胎妊娠若欲進行 NIPT，宜經諮詢了解可能的潛在風險。訊聯也曾經有過類似的案例，也是 NIPT 檢測異常高風險，但羊水結果無異常。醫師有聯想到孕婦曾進行 IVF 且為多胚胎植入，但胚胎未全然成功發育，討論中推估無法排除萎縮胚胎可能之影響。但由於後續未收取其他檢體做進一步檢測探討，故無法進行此推論的完整確認。

Reference :

Committee Opinion No. 640: Cell-Free DNA Screening For Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2015 Sep;126(3):e31-e37.

Dungan, Jeffrey S et al. "Noninvasive prenatal screening (NIPS) for fetal chromosome abnormalities in a general-risk population: An evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)." *Genet Med.* 2023 Feb;25(2):100336

Heesterbeek, Catharina J et al. "Noninvasive Prenatal Test Results Indicative of Maternal Malignancies: A Nationwide Genetic and Clinical Follow-Up Study." *J Clin Oncol.* 2022 Aug 1;40(22):2426-2435



Take home messages

1. NIPT 可作為良好的示警篩檢工具，後續必須經過羊水確診方可明確獲得胎兒實際染色體狀況的資訊。
2. NIPT 準確度受多重因子影響，胎盤染色體組成、多胞胎妊娠、母體用藥、母體染色體組成、母體健康狀況。
3. NIPT 篩檢結果的應證，有可能因為檢測部位組織、胎兒成長週數、分生技術方式等，而有不同。有時並非單一檢體或分生技術即可足以完整了解妊娠的全貌。
4. NIPT 在 T21、T18、T13 較為準確，若針對此三對染色體異常高風險，通常可藉由羊水染色體核型分析，確認胎兒是否有 T21/T18/T13 染色體數目異常之疾病。羊水染色體核型分析檢測可以確認胎兒是否有染色體數目或結構異常，SNP 晶片亦可同步審視核型分析無法檢視的染色體微小片段異常，若羊水染色體核型分析檢測無異常，可評估搭配 SNP 晶片，再降低胎兒染色體微小片段異常風險。



您有遺傳諮詢相關問題嗎？
您還希望〈遺傳諮詢專刊〉討論什麼議題嗎？
讓〈遺傳諮詢專刊〉更好，任何建議請不吝指教！
訊聯基因遺傳諮詢團隊專用電子信箱：

gcsupport@gga.asia