

出國報告（出國類別：進修）

胚胎著床前基因遺傳診斷

服務機關：行政院國軍退除役官兵輔導委員會台北榮民總醫院

姓名職稱：何積泓 主治醫師

派赴國家：美 國

出國期間：100 年 8 月 1 日至 101 年 7 月 31 日

報告日期：101 年 8 月 27 日

摘要（含關鍵字）

胚胎著床前基因遺傳診斷(Preimplantation Genetic Diagnosis, PGD)乃是基於試管嬰兒技術所研發出來的基因診斷，是目前唯一可以預防染色體或單基因疾病發生的方法。史丹佛大學生殖醫學中心與加州 Reprogenetics 合作，可以在囊胚穿刺 24 小時內得知檢驗結果，選擇合適的胚胎植入。為得到穩定的成功率，極佳的胚胎培養環境、胚胎切片技術、以及囊胚期玻璃化冷凍技術缺一不可。人工生殖實驗室的設備、技術員的訓練以及試管嬰兒治療的療程都是將來應該努力的方向。

關鍵字: 試管嬰兒、胚胎著床前基因遺傳診斷、囊胚期玻璃化冷凍

目次

摘要	1
目次	2
一、目的	3
二、過程	4
三、心得	5
四、建議事項	8
附錄	9

一、 目的

胚胎著床前基因遺傳診斷(Preimplantation Genetic Diagnosis, 以下簡稱 PGD)是基於試管嬰兒技術所研發出來的基因診斷，利用在體外培養胚胎的期間，以切片方式得到一部分的胚胎細胞，進行基因分析後判斷胚胎的狀況，以篩選無遺傳疾病之胚胎植入子宮腔，以避免生下有此遺傳疾病的後代。PGD 可以幫助有遺傳疾病家族史(包括染色體異常或者單一基因疾病)之病患，大幅降低其生下該遺傳疾病後代的機率，也是目前唯一可以預防遺傳疾病發生的方法。此項診斷需先進行試管嬰兒療程，包括誘導排卵、取卵、體外受精及胚胎培養，在某些情況下還需要冷凍保存胚胎以等候診斷結果，任何一個環節都可能影響最後的結果。

史丹佛大學生殖醫學中心每年約有 800~1000 個試管嬰兒治療週期，其中 6~8%有接受 PGD，是美國著名的生殖醫學中心之一。此外史丹佛大學在臨床及基礎研究上都相當有水準，很有值得學習的地方，此次出國進修是期望能學習到一個生殖醫學中心如何建立穩定水準的試管嬰兒實驗室，並且建立配合 PGD 的相關技術，來改善本院的生殖醫學中心，為病患提供更高水準的醫療服務。

二、 過程

要進行 PGD 必須先進行試管嬰兒治療，之後於胚胎成長到八細胞、或培養成囊胚期(Blastocyst)的階段，在顯微鏡下進行胚胎切片，取得細胞進行遺傳診斷。由於八細胞期的胚胎切片對胚胎的影響較大，史丹佛大學生殖醫學中心主要是進行囊胚期切片，此時期胚胎數量較大，可取得較多的細胞檢體，提升基因診斷的準確率；而且切片的部位主要在滋養層(將來會發育為胎盤)，而不是內細胞團(將來會發育為胎兒)，對胚胎的影響較小。若 PGD 的結果無法在一天之內完成，則必須先將囊胚期胚胎冷凍起來，待結果出來後再解凍植入。因此如何培養出較多的囊胚期胚胎，以及相關的囊胚期切片技術及冷凍技術，是確保 PGD 能順利進行的關鍵。

史丹佛大學生殖醫學中心的 PGD 是與加州 Reprogenetics 公司合作，基因診斷內容相當廣泛，包括以 array comparative genome hybridization (aCGH)方式診斷染色體的轉位、缺損或數量變化，以及用 polymerase chain reaction 的方式診斷數百種單一基因疾病。Reprogenetics 可以在取得檢體後連夜進行 aCGH，於隔天回報結果給史丹佛大學生殖醫學中心，讓醫師可以挑選合適的胚胎植入子宮。

史丹佛大學生殖醫學中心是一個獨立的單位，位在醫院外的一棟建築物，目前共有五位主治醫師以及一位實驗室主任，還有三位研修醫師。所有的醫師專門都專門負責不孕症的治療，並不負責其他的婦產科業務，可以專心進行臨床及研究工作，不需要負責接生或值班。每個星期三中午會有 journal meeting，提供午餐，並由住院醫師報告一篇最新的生殖內分泌學相關論文。之後有實驗室會議，針對未來一周即將進入試管嬰兒療程的患者進行報告，配合功能完整強大的電子病歷系統，主治醫師、實驗室技術員及護理師可討論出合適的治療方案。

三、心得

成功的 PGD 仰賴完整的多專業團隊，包括遺傳診斷學家(clinical geneticist)、胚胎培養專家(embryologist)及人工生殖施術醫師(infertility specialist)。由於胚胎切片只能取得極少量的檢體，因此 PGD 基因診斷技術的平台需要相當的規模及經驗，才能夠提供患者準確且能夠負擔的服務。由文獻可知，對於沒有遺傳疾病史的夫妻進行胚胎染色體篩檢，並不能增加活產率，反而因為胚胎切片所造成的傷害，導致 35 歲以上的婦女其活產率反而降低 (Mastenbroek et al., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21531751>)。因此 PGD 還是適合有染色體異常(例如染色體轉位)或是單基因疾病帶原(例如海洋性貧血)的夫妻，以減少流產或中止妊娠的風險，而這些遺傳診斷幾乎都需要客製化的基因診斷耗材。若要在每個試管嬰兒治療中心都建立 PGD 實驗室，會需要大量的設備及人力成本，還不一定能保證其診斷正確性。所以在美國，PGD 幾乎都集中到 Reprogenetic 公司，以保障其診斷水準。即便如此，生殖醫學中心仍然承擔了相當大的責任，因為若無法成功培養出具有著床能力的胚胎，PGD 將變得毫無意義！本院生殖醫學中心的胚胎培養技術及人工生殖施術醫師已經有相當的水準，但是仍然有可以改進的空間。以下是史丹佛大學生殖醫學中心幾個值得本院學習的地方：

1. 個人化的醫療規畫：史丹佛大學生殖醫學中心在每個星期三中午，所有的醫師、護理師及胚胎培養專家會聚會，討論當週所有即將進入試管嬰兒療程的個案。主治醫師會報告個案的病史及接受治療的適應症，檢討過去的治疗情況，胚胎培養專家會提出改進的建議，護理師也會針對病患的特別狀況(通常是醫療保險的問題及用藥的問題)提出建議，協助主治醫師規劃出最 patient friendly 的療程。本院生殖醫學中心目前也有每周定期的討論會，檢討治療完成的個案，或許可以考慮針對一些特殊的個案，在開始治療前就先與護理師及胚胎培養專家討論，擬訂出更完善的醫療規畫。

2. 完整的醫療電子病歷系統：史丹佛大學醫院全院使用 EPIC 電子病歷系統

(<http://www.epic.com>)(圖一)，該系統整合了門診病歷、檢驗結果、手術紀錄以及試管嬰兒療程紀錄，在同一個介面下可以查詢所有的紀錄，非常的快速方便。在試管嬰兒治療及胚胎培養部分，史丹佛大學生殖醫學中心還是保留了紙本的病歷紀錄，但是醫院會協助將紙本記錄掃描後保存在電子病歷系統中，醫師只要在電腦上就可以輕鬆查詢每次治療的詳細情況，不但容易針對個案作檢討改進，也利於將來進行病歷的統計分析。本院目前的病歷系統也在努力進行無紙化的作業，但是尚未針對重要的排卵刺激療程及胚胎培養過程做掃描保存的動作，十分可惜。

3. 試管嬰兒實驗室：史丹佛大學生殖醫學中心的試管嬰兒實驗室有一位教授 (Dr. Barry Behr)專門負責實驗室的品管及相關的臨床研究，包括硬體及軟體部分都有許多值得學習的地方。實驗室所有用來培養卵子或胚胎的培養箱都是控制氧氣(以減少氧化壓力)及二氧化碳的 triple gas incubator，而且每個病人的胚胎都培養在獨立的培養箱中，以減少胚胎出入時培養環境的變化(圖二)；胚胎操作台上除了有加溫板(控制溫度在 37°C)外，也有小的 triple gas 氣罩，盡量維持卵子及胚胎的環境穩定；所有的氣體供應鋼瓶(氮氣及二氧化碳)都有兩組，當其中一組氣體壓力不足時，第二組氣體鋼瓶會自動出氣以穩定培養箱的環境(圖三)。

除此之外，在實驗室的品管方面史丹佛大學生殖醫學中心也很認真，除了每天早上記錄培養箱的溫度、氧氣及二氧化碳濃度之外，所有的培養箱及冰箱外都配置有長期的溫度監控紀錄器，可以監控一段時間內(通常是一到兩個月)的最高溫及最低溫；每次胚胎培養所使用的培養液生產批號，也都有詳實記錄在病歷中。所以當培養箱溫度出現不穩定的變化或是培養液的品質有狀況時，都能快速的找到問題所在而改善。只有當每個環節都能確保穩定時，才能提供最高水準的試管嬰兒治療給不孕症夫妻。

4. 玻璃化胚胎冷凍技術：在某些 PGD 療程中，基因診斷的結果無法在一天之內完成，這個時候就必須將胚胎冷凍起來，等待結果出來以後再挑選合適的胚胎解凍植入。囊

胚期玻璃化冷凍技術(blastocyste vitrification)已經是一項發展成熟的技術，將胚胎在冷凍保護劑中短暫培養後迅速放入液態氮中，以極快的速度降溫並冷凍胚胎。史丹佛大學生殖醫學中心是採用 SAGE 的玻璃化冷凍組套，解凍後的胚胎存活率可以穩定的達到八成以上，優秀的冷凍及解凍成果除了可以增加懷孕的機會，也是進行 PGD 不可或缺的條件。

四、 建議事項（包括改進作法）

生殖醫學中心的穩定表現是進行 PGD 的基礎，在本院現有的基礎下，增加個人化的醫療規劃、建立完整的電子病歷系統、加強實驗室的硬體設備及品質管理都可以提升服務的水準，讓試管嬰兒的活產率更為提升。參照史丹佛大學生殖醫學中心及 Reprogenetics 的合作模式，配合高水準的試管嬰兒治療，相信可以讓本院的生殖醫學中心成為台灣民眾的首選！

具體改進作法包括：

- 一、增加生殖醫學中心會議內容，針對特殊個案作治療前規劃
- 二、建立試管嬰兒療程病歷電子化系統
- 三、加強培養箱及培養液的品質管理
- 四、提升囊胚期玻璃化冷凍技術

附錄

圖一、EPID 電子病歷系統，其中包括了門診紀錄，人工生殖紀錄，檢驗報告及手術排程。畫面中為當天安排進行取卵手術及胚胎植入的患者名單。

The screenshot displays the EPID system interface. On the left, there is a calendar for July 2012. The main area shows a list of patients scheduled for IVF procedures. The patient record for Heidi Kijenski is displayed, including her contact information, medical history, and a list of procedures.

Time	Pati	Notes	Status	Provider
7:35 ..	Ki...	day 3/AH	Arrived (8:35 AM)	Lab, lf
7:40 ..	S...	day 0	Arrived (8:36 AM)	Lab, lf
7:45 ..	F...	Day 0	Arrived (8:36 AM)	Lab, lf
9:00 ..	D...	fet	Arrived (8:37 AM)	Lab, lf

Stanford Hospital and Clinics
MOB - 900 WELCH ROAD
900 Welch Road, Suite #950
PALO ALTO, CA 94304

Immunization Summary
Heidi Kijenski (MRN 70010772)

Patient Information
Patient Name: Kijenski, Heidi
Sex: Female
DOB: 9/27/1970
SSN: xxx-xx-3435

Patient Demographics
Address: PO BOX 1707, SAN JOSE CA 95109
Phone: 650-533-8615 (Home), 650-533-8615 (Work), 661-312-3022 (Mobile)
E-mail Address: hkijensk@earthlink.net

圖二、史丹佛生殖醫學中心的胚胎培養箱。四個培養箱分別培養四對夫妻的胚胎，以減少胚胎培養環境的波動。



圖三、史丹佛生殖醫學中心的氣體供應室。所有的氣體鋼瓶都連有備用鋼瓶，以維持培養箱的穩定性。圖左為 Dr. Barr Behr。

