

胚胎著床前染色體篩檢(PGT-A)在選擇性單一胚胎植入(e-SET)所扮演的角色

黃莊彥^{1,2} 武國璋¹

摘要：選擇性植入單一品質好的胚胎(e-SET)，是現階段醫學界推廣的植入方式，e-SET 可以幫助女性避免「懷孕多胞胎」承擔的身心健康及胎兒自身風險。至於如何選擇單一品質好的胚胎，胚胎著床前染色體篩檢(PGT-A)，可以成為我們現階段篩選胚胎品質的利器：PGT-A 的最大優勢在於，植入前能夠識別出較可能健康懷孕的「整倍體胚胎」，對於減少流產率有一定的幫助。然目前技術上 PGT-A 也有所限制，當面臨 PGT-A 篩檢結果皆沒有「整倍體胚胎」時，將需要抉擇是否植入「鑲嵌型胚胎」，或考慮擱置「非整倍體胚胎」，再重啟新的週期，卻可能導致治療時間的延長；再者，PGT-A 的成本效益難以量化，將是後續臨床與研究探討的重要課題。整體來說，PGT-A 能協助臨床端，在抉擇植入何謂品質好的胚胎時，多一份參考依據，在提升 e-SET 的利用率中，扮演了舉足輕重角色，然 PGT-A 技術本身所付出的成本，是否符合經濟效益，還需要更多的研究來探討。

關鍵詞：人工輔助生殖技術，體外受精與胚胎移植，胚胎著床前染色體篩檢，選擇性單一胚胎植入，非整倍體，反覆性流產

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:93-9) DOI:10.6320/FJM.202401_28(1).0011

台灣少子化已是眾所皆知的問題，根據國家發展委員會人口推估查詢系統[1]，我國於民國 110 年以來，已連續 3 年出生人數低於死亡人數，民國 111 年全年未達 14 萬新生兒(138,986 人)，為了解決國家少子化的問題，自民國 110 年 7 月 1 日起，衛生福利部將不孕症試管嬰兒補助對象，由低收入戶及中低收入戶，擴大至所有的不孕夫妻，只要夫妻雙方有一方具有我國國籍，且妻的年齡未滿 45 歲，即可申請政府的補助[2]。

何謂試管嬰兒？在衛生福利部所出版的 109 年人工生殖施行結果分析報告[3]，針對人工生殖的方法有以下的解釋：體外受精 (in vitro fertilization, IVF) 與胚胎移植 (embryo transfer, ET)，通稱為試管嬰兒，過程為取出卵子和精子，在體外受精，發展為早期胚胎，再由子宮頸口植入子宮內[3]。

隨著國內人工生殖技術越來越成熟，每年藉

由生殖技術出生的新生兒，從民國 90 年至 93 年每年約 2,400-2,600 新生兒，到民國 109 年已增至 8,944 位；分析本國籍人工生殖治療週期懷孕率與活產率，治療週期累積懷孕率由 97 年的 41.3%，提升至 109 年的 45.4%；治療週期累積活產率，則由 97 年的 30.8%，至 109 年的 31.5%，維持在一定之水平(圖一)。

然而，並非所有的數值皆往上升，針對本國籍人工生殖之治療週期懷孕率及活產率，以民國 100 年 37.5%及 27.9%達最高。隨後開始有下降的趨勢，民國 109 年分別為 25.2%及 17.5%(圖二)。

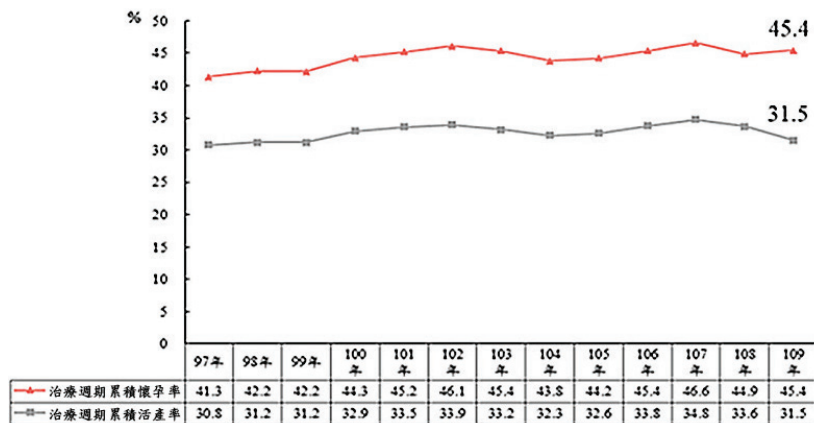
雖然原因有待分析，但接受療程的女性年齡越來越大可能是主要原因之一，隨著國人逐漸晚婚，接受人生生殖之受術女性年齡，也呈現逐年增長的趨勢，從民國 87 年到民國 109 年，年齡的中位數從 32 歲到 38 歲，平均年齡也從 32.7 歲到 37.8 歲(圖三)。

國防醫學院三軍總醫院¹ 婦產部，² 澎湖分院婦產科

受文日期：2023 年 4 月 5 日 接受日期：2023 年 6 月 9 日

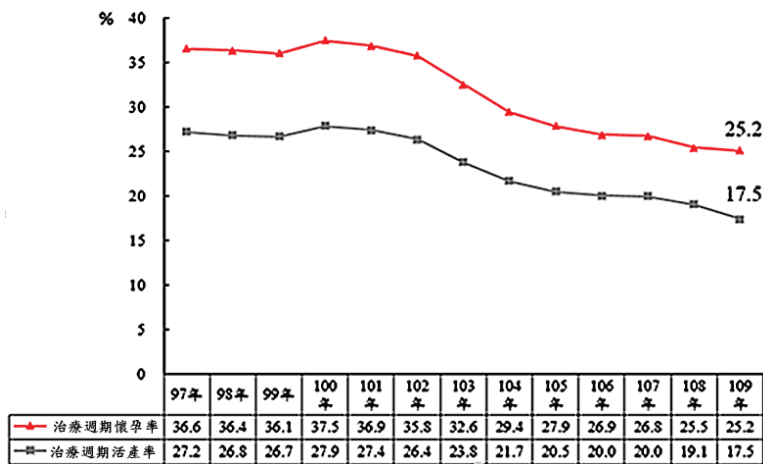
通訊作者聯絡處：武國璋，國防醫學院三軍總醫院婦產部，臺北市內湖區成功路二段 325 號。

E-mail: gwojang@yahoo.com



取自 109 年人工生殖施行結果分析報告 第 4 章第 4 節[3]

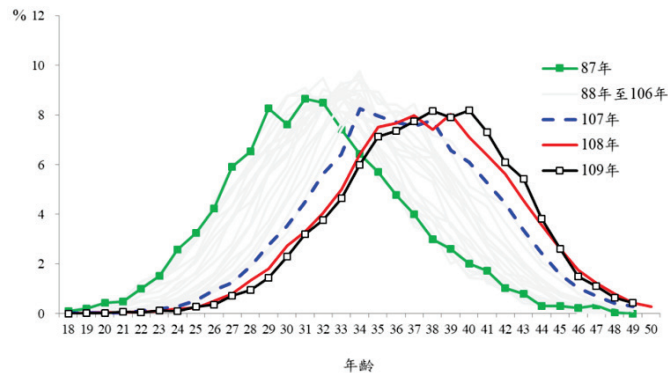
圖一：97 年至 109 年本國籍人工生殖之治療週期累積懷孕率與累積活產率



取自 109 年人工生殖施行結果分析報告第 4 章第 4 節[3]

圖二：97 年至 109 年本國籍人工生殖之治療週期懷孕率及活產率

87 年至 109 年人工生殖受術妻之年齡百分比分布



取自 109 年人工生殖施行結果分析報告第 4 章第 1 節[3]

圖三：87 年至 109 年人工生殖受術妻之年齡百分比分布

而年齡造成胚胎品質及流產的相關影響，也是不爭的結果，報告指出，本國受術妻年齡與自然流產率之關係，34 歲以後，自然流產率隨年齡增加而增加，年齡大於 40 歲的平均自然流產率為 32.0%；此外，也有許多研究顯示男性的年齡，對於是否產下健康後代，也有其關聯性。

根據美國泌尿科學會(AUA)/美國生殖醫學會(ASRM)聯合制定的男性不孕症指引(Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ ASRM Guideline)，男性的年齡增加，也會增加精蟲非整倍體(sperm aneuploidy)、染色體結構畸變(chromosomal aberration)、精蟲 DNA 碎片(sperm DNA fragmentation)、新生兒缺陷、後代的基因介導疾病(genetically-mediated conditions)及基因生殖系突變(Germline mutation)等風險，雖然目前並沒有明確定義何謂高齡父親，但大多數研究認為，男性年齡 40 歲以上所生的後代，有比較高的風險發生健康問題[4]。

為了避免療程沒有達到預期懷孕的結果，在未知胚胎品質的情況下，有些醫師會選擇植入多顆胚胎增加懷孕機率，然單次植入多顆胚胎，雖可能增加賬面上的懷孕率與活產率，但也會導致多胞胎(雙胞胎或以上)懷孕的機率增加，孕婦必須面對多胞胎造成身體的負荷及周產期的危險，此外，多胞胎的新生兒也容易出現早產、低出生體重的併發症，若接受減胎手術，對於孕婦身體和心理也是一大壓力。

台灣生殖醫學會在 2016 年頒布「台灣生殖醫學會胚胎植入數指引」[5]，提供臨床端植入胚胎數相關建議，來減少多胞胎的發生，避免多胞胎帶來孕婦與胎兒的風險。此外，衛生福利部頒布「體外受精(俗稱試管嬰兒)人工生殖技術補助方案」的胚胎植入數中[6]，明文規定受術妻 35 歲(含)以下最多植入 1 個胚胎；受術妻 36 歲至 44 歲(含)以下最多植入 2 個胚胎。此方案讓不孕症夫妻申領政府試管嬰兒補助時，需要遵循此規範，才得以領取補助。

近年來，選擇性植入單一品質好的胚胎(elective single embryo transfer, e-SET)，更是現階段醫學界推廣的植入方式，美國疾病管制署(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)針對

e-SET，也提出以下正面的看法：e-SET 可以幫助女性避免承擔懷孕多胞胎時的健康風險，同時 eSET 還可以幫助家庭成功預防一些雙胞胎，或所謂的高階多胞胎(high order multiple births)，3 個或更多孩子同時出生，出生所會面臨已知的相關風險。畢竟與單胞胎嬰兒相比，多胞胎出生的嬰兒更常有早產、體型更小(出生體重低)，並且經歷更多不利的健康結果。專家們一致認為，人工輔助生殖技術(assisted reproductive technology, ART)的預期結果，是一個健康的單胎嬰兒[7]。

然如何選擇品質好的胚胎？胚胎著床前染色體篩檢(preimplantation genetic testing for aneuploidy, PGT-A)，可以成為我們現階段篩選胚胎品質的利器。

胚胎著床前染色體篩檢 PGT-A，之前也被稱作 previously preimplantation genetic screening (PGS)或是 preimplantation diagnosis of aneuploidy (PGD-A)，根據美國醫學會官網上的委員會建議(ACOG Committee Opinion)，對於 PGT-A 有做出以下的解釋：胚胎著床前染色體篩檢(PGT-A)是一項更廣泛的測試，可篩檢所有染色體中的非整倍體情況，包括 22 對常染色體及性染色體 X 和 Y[8]。

美國生殖醫學會(American Society for Reproductive Medicine, ASRM)對於 PGT-A 也有以下說明：PGT-A 可用來檢查額外或缺失的染色體，稱為非整倍性。該測試可以發現像唐氏綜合症這樣的染色體病症(一條額外的 21 號染色體)，但任何一對染色體都可能發生非整倍體，而大多數非整倍體胚胎會導致胚胎移植失敗或流產。因此，PGT-A 的最大優勢是，能夠識別出更有可能成功、健康懷孕的胚胎。

雖然非整倍體是一種潛在的檢測結果，但它並不是一種遺傳徵狀，而是與卵子的生理條件與品質有關。值得一提的是，非整倍體的出現與年齡有關，到女性 35 歲時，預計她的胚胎中約有一半是非整倍體。到 40 歲時，這一比例會增加到 80%左右[9]。

眾所周知，染色體異常，經常造成早期懷孕流產問題，懷孕的前 3 個月中發生的流產，根據美國生殖醫學會提供的資料顯示，隨著婦女的年齡增加，這些因染色體異常的流產風險增加，從 35 歲

以下的女性中的 10%-15%，到 40 歲以上女性的 50%以上，這也是為什麼人工生殖施行結果分析報告裡，週期懷孕率跟活產率有一定差距的原因，使用 PGT-A 可以於植入前，先評估胚胎染色體是否有異常，對於減少流產率與增加週期懷孕率，有一定的幫助。

至於 PGT-A 是否可以用來提升活產率？新英格蘭雜誌(NEJM)於 2021 年發表 1 篇探討有關 PGT-A 與活產的文章(live birth with or without preimplantation genetic testing for aneuploidy)[10]，此研究透過多個研究中心合作，最終收納 1,212 位年齡介於 20 歲至 37 歲，執行人工試管技術之女性於研究中，以隨機分派的方式，平均將受試者分配於使用 PGT-A 篩選胚胎技術，或傳統型態學篩選胚胎技術兩個族群(各 606 位)，將各自篩選出 3 顆第 5 天品質不錯的胚胎，在為期 1 年內最多植入 3 顆胚胎的研究中，統計不同篩選技術的活產率，最終有關累積活產率的主要結果，在 PGT-A 組 606 名女性中 468 名(77.2%)活產，和傳統型態學篩選組 606 名女性中 496 名(81.8%)，此實驗說明 PGT-A 技術，在累積活產率的表現，並未優於傳統型態學篩選之方式。

同年發表的 1 篇有關 PGT-A 系統性回顧，與統合分析文章(PGT-A: Who and when? A systematic review and network meta-analysis of RCTs)[11]，此文章共統合分析了 11 篇文章共 1,513 名受試者，整體而言，受試者使用 PGT-A 篩選胚胎與否，活產率在統計上並無明顯上升(RR:1.11; 95% CI:0.87-1.42; n=1513; I²=75%)，然針對 35 歲以上的次族群，植入第 5 天使用 PGT-A 篩選之囊胚期胚胎，比未使用 PGT-A 篩選之群體，可提高活產率 (RR:1.29; 95% CI:1.05-1.60; n=692; I²=0%)。

此外，歐洲生殖醫學會(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)在 2022 年版反覆性流產指引(Recurrent pregnancy loss, Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology) [12]也提到，PGT-A 可以減少流產率，不過在增加孕婦的活產率方面，到目前為止沒有太多的證據顯示有幫助[12,14]。

而在台灣生殖醫學會發布的《胚胎植入數指引 2016》中[5]，為了避免多胞胎帶來孕婦與胎兒

的風險，除了以年紀來當給予植入胚胎數的依據外，於說明區更有提到，有作 PGS(現稱 PGT-A) 檢出染色體正常的胚胎，可考慮只植入 1 個胚胎。2018 年美國生殖醫學會，針對 PGT-A 的委員會建議：The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): A committee opinion，內也有提到 PGT-A 對於執行胚胎選擇上，可幫助選擇較良好的胚胎，可以顯著的增加選擇性單一胚胎植入 e-SET 利用率，也說明了 PGT-A 技術，對於胚胎染色體異常的判斷，有相當的成熟度與準確率[13]。

儘管 PGT-A 有上述優點，目前技術上也有一些極限及需要克服的挑戰，根據統計，只有 43.6% 的取卵周期透過 PGT-A 技術輔助判定，得到至少 1 顆整倍體的胚胎[13]，這意味著醫師與不孕夫妻有 56.4% 的機會，在 PGT-A 當次取卵週期胚胎的判定結果，皆沒有整倍體胚胎時，需要面臨抉擇是否植入報告為鑲嵌型的胚胎，抑或是果斷放棄這批胚胎，並重啟新的取卵週期；儘管有文獻顯示，可以植入鑲嵌型胚胎並產生整倍體後代，然而，他們可能會有較低的成功率[14,15]。而為了植入完美的整倍體胚胎，等待整倍體胚胎出現的過程，有時也可能造成治療時間的延長。

在一份回溯性研究中，收集了 306 名年紀相仿並屬於重複性流產族群女性，188 名接受常規治療週期(控制組)，與 118 名接受常規治療週期，並使用 PGT-A 技術輔助胚胎品質評估，研究結果發現臨床上的懷孕率、活產率及流產機率皆相似，但在從治療開始到成功懷孕的中位數上，接受 PGT-A 技術輔助的群體中位數，比上常規治療週期群體的中位數分別為 6.5 個月和 3 個月，分析此現象原因，在於接受 PGT-A 技術輔助的群體，較容易因為候選植入的胚胎的品質，被判斷為較低活產率與較高流產率，而取消當次療程的傾向，間接導致了懷孕所需付出的時間延長[16]。

而 PGT-A 技術本身的風險，也有需要思考的地方，主要是此侵入性切片技術會不會因此造成胚胎的損傷？目前共識為滋養外胚層切片(trophectoderm biopsy)相較於卵裂期切片(cleavage-stage biopsy)，對胚胎存活(viability)的影響較小[17]，因為滋養外胚層切片所採檢之滋養外胚層細胞，並不是未來要發展成胎兒的細胞；相反的，卵

裂期切片(cleavage-stage biopsy)移除的細胞，可能潛在影響胚胎著床的能力與胎兒發展的狀況。

根據相關研究的數據分析，卵裂期切片(cleavage-stage biopsy)過程造成胚胎的損傷，可能減少胚胎著床及胎兒繼續發展的機會[18]；然而這項研究存在潛在的選擇性偏差(selection bias)，因為只有發育狀況不好的胚胎，才必須考慮在第3天進行卵裂期採切片，而一般情況下，正常發育中的胚胎，會生長至第5天或第6天，才進行滋養外胚層切片(trophectoderm biopsy)。

但對於胚胎危害相對安全的滋養外胚層切片，產生的報告針對胎兒本體的染色體組成是否具有代表性，也是目前PGT-A科技碰到的極限，假使報告結果為鑲嵌型的胚胎，不建議植入的理由，或是植入時需要考慮的風險，也是臨床醫師在解釋報告時常常需要面臨的課題，故2020年美國生殖醫學會(ASRM)在委員會建議中(Clinical management of mosaic results from preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) of blastocysts: a committee opinion)[19]，建議在進行任何基因檢測，包括PGT-A之前，應告知患者所用技術的風險、益處和局限性[20]。檢測前諮詢應包括討論：

- 一. 預期報告產生鑲嵌型結果的頻率(根據每家實驗室的檢測結果)。
- 二. PGT-A技術和臨床上的極限，導致產生鑲嵌型結果時解釋上的困難。
- 三. 在沒有任何明顯風險的前提下，根據有限的實驗數據結果，做出胚胎植入決定時相關的潛在挑戰。
- 四. 染色體鑲嵌型胚胎代表的潛在風險，包括先天性異常、胎兒生長遲滯、和其他不良周產期結局，如胎兒或新生兒死亡。
- 五. 醫療院所關於鑲嵌型胚胎轉移和儲存的政策。
- 六. 有拒絕PGT-A檢查的選擇(或沒有鑲嵌型報告結果的選擇)，以避免得到不確定的結果，必須面臨被診斷為鑲嵌型的胚胎，後續轉移或儲存的決策負擔。

再者，PGT-A的成本效益難以量化，因為每個地區接受不孕治療周期費用和保險範圍，差別很大，很難量化流產和植入失敗的無形成本，許多研

究並未考慮所有產科、新生兒和非整倍體疾病的後續成本。一項研究發現，將PGT-A應用於不明原因的反覆性流產患者(n=232)，與期待治療(n=302)相比不具有成本效益；儘管PGT-A降低了流產率(7%對24%)，但並未提高活產率(40%對55%)[21]。

整體來說，胚胎著床前染色體篩檢(PGT-A)，可協助臨床端在抉擇植入何謂品質好的胚胎時，多一份參考依據，也證明可有效降低植入胚胎的流產率；針對35歲以上的族群，植入經由PGT-A篩檢第5天整倍體胚胎，也可有效提升活產率。此些優勢在提升選擇性單一胚胎植入(e-SET)的利用率中，扮演了舉足輕重角色，然PGT-A技術本身所付出的金錢成本，與可能增加療程的時間成本，是否符合經濟效益，還需要更多的研究來探討，臨床醫生應根據個別患者的情況適度調整，給予他們最合適的建議。

聲明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

參考文獻

1. 國家發展委員會人口推估查詢系統。
<https://pop-proj.ndc.gov.tw/> Accessed May 27, 2023.
2. 衛生福利部新聞。<https://www.mohw.gov.tw/cp-5017-61689-1.html/> Accessed May 27, 2023.
3. 109年人工生殖施行結果分析報告。
<https://www.ilshb.gov.tw/index.php?catid=14&fieldid=2&cid=8&id=2496&action=view/> Accessed May 27, 2023.
4. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. *J Urol* 2021;205:36-43.
5. 台灣生殖醫學會胚胎植入數指引 2016。
<http://www.tsrn.org.tw/news/content.asp?id=39/> Accessed May 27, 2023.
6. 衛福部體外受精(俗稱試管嬰兒)人工生殖技

- 術補助方案。 https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/File.ashx?FilePath=~/File/Attach/14152/File_16547.pdf Accessed/ November 30, 2023.
7. Centers for Disease Control and Prevention, CDC. <https://www.cdc.gov/art/patientresources/transfer.html/> Accessed May 27, 2023.
 8. KLUGMAN, Susan; ROLLENE, Nanette. ACOG COMMITTEE OPINION SUMMARY. 2020.
 9. ASRM, American society for reproductive medicine <https://www.reproductivefacts.org/faqs/frequently-asked-questions-about-infertility/q13.-should-we-have-genetic-testing/> Accessed May 27, 2023.
 10. Yan J, Qin Y, Zhao H, et al. Live birth with or without preimplantation genetic testing for aneuploidy. *N Engl J Med* 2021;385:2047-58.
 11. Simopoulou M, Sfakianoudis K, Maziotis E, et al. PGT-A: who and when? A systematic review and network meta-analysis of RCTs. *J Assist Reprod Genet* 2021;38:1939-57.
 12. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, et al. ESHRE guideline: Recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open* 2018;2018:hoy004.
 13. Penzias A, Bendikson K, Butts S, et al. The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): A committee opinion. *Fertil Steril* 2018;109:429-36.
 14. Greco E, Minasi MG, Fiorentino F. Healthy babies after intrauterine transfer of mosaic aneuploid blastocysts. *N Engl J Med* 2015;373:2089-90.
 15. Gleicher N, Vidali A, Braverman J, et al. Accuracy of preimplantation genetic screening (PGS) is compromised by degree of mosaicism of human embryos. *Reprod Biol Endocrinol* 2016;14:54.
 16. Murugappan G, Shahine LK, Perfetto CO, et al. Intent to treat analysis of in vitro fertilization and preimplantation genetic screening versus expectant management in patients with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2016; 31:1668-74.
 17. De Vos A, Staessen C, De Rycke M, et al. Impact of cleavage-stage embryo biopsy in view of PGD on human blastocyst implantation: A prospective cohort of single embryo transfers. *Hum Reprod* 2009;24: 2988-96.
 18. Scott RT Jr, Upham KM, Forman EJ, et al. Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: A randomized and paired clinical trial. *Fertil Steril* 2013; 100:624-30.
 19. Committee, Practice. Clinical management of mosaic results from preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) of blastocysts: A committee opinion. *Fertil Steril* 2020;114: 246-54.
 20. American College of Gynecologists and Endocrinologists. Counseling about genetic testing and communication of genetic test results. *ACOG Bulletin* 693. *Obstet Gynecol* 2017; 129:e96-101.
 21. Murugappan G, Ohno MS, Lathi RB. Cost-effectiveness analysis of preimplantation genetic screening and in vitro fertilization versus expectant management in patients with unexplained recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2015;103:1215-20.

The Role of Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy (PGT-A) in the Elective Single Embryo Transfer (e-SET)

Chuang-Yen Huang^{1,2}, Gwo-Jang Wu¹

Abstract: Elective Single Embryo Transfer (e-SET) is the implantation method currently promoted by the medical community, as it can help women avoid the health risks associated with multiple pregnancies and the risks to the fetus. Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy (PGT-A) can be a useful tool for selecting high-quality embryos at the current stage of embryo screening. PGT-A can be used to detect extra or missing chromosomes, known as aneuploidy. Most cases of aneuploidy lead to failed embryo implantation or miscarriage. Therefore, the biggest advantage of PGT-A is that it can identify embryos with a higher likelihood of successful, healthy pregnancies before implantation, which can help reduce miscarriage rates and increase pregnancy rates per cycle. However, PGT-A currently has some technical limitations and challenges. When PGT-A results do not show any embryos with whole chromosomes, there is a decision to be made whether to implant mosaic embryos. Also, in order to implant perfect euploid embryos, it may sometimes cause treatment time to be extended. Additionally, the cost-effectiveness of PGT-A is difficult to quantify, as many studies have not considered all the subsequent costs of obstetrics, neonates, and disease/aneuploidy. Overall, PGT-A can assist clinicians in choosing high-quality embryos for implantation, which plays a crucial role in improving the utilization rate of e-SET. However, more research is needed to determine whether the monetary and time costs of PGT-A technology are in line with economic benefits.

Key Words: assisted reproductive technology (ART), in vitro fertilization and embryo transplantation(IVF/ET), preimplantation genetic testing for aneuploidy(PGT-A), elective single embryo transfer (e-SET), aneuploidy, recurrent miscarriage

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:93-9) DOI:10.6320/FJM.202401_28(1).0011

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Tri-Service General Hospital; ²Department of Obstetrics and Gynecology, Penghu Branch, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan

Received: April 5, 2023

Accepted: June 9, 2023

Address correspondence to: Gwo-Jang Wu, Department of Obstetrics and Gynecology, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, No. 325, Sec. 2, Chenggong Rd., Neihu Dist., Taipei, Taiwan. E-mail: gwojang@yahoo.com