



# 台灣周產期醫學會會訊

TAIWAN SOCIETY OF PERINATOLOGY

發行人：詹德富

學會電話：(02)2381-6198

郵政劃撥帳號：12420668

會址：台北市常德街一號景福館4樓411

秘書長：施景中

學會手機：0911-366-551

戶名：台灣周產期醫學會

網址：http://www.tsop.org.tw

會訊主編：葉長青

學會傳真：(02)2381-4234

E-mail: tsop23816198@gmail.com

## 2023 12



簡介：

Borobudur (婆羅浮屠)，印尼中爪哇，巨大美麗的佛教建築，聯合國教科文組織世界遺產。

封面簡介與攝影 / 施景中 醫師

- 2 孕產期巨細胞病毒感染的診斷及處置
- 4 胎便性腹膜炎案例分享與討論
- 7 預防及治療子癇前症之三部曲
- 9 懷孕與全身性紅斑性狼瘡：案例報告與文獻回顧
- 16 2023年9、10月文獻選讀
- 19 2023年11、12月文獻選讀
- 21 活動公告
- 22 周專會員-通訊教育答題



# 理事長的話

周產期醫學會的前輩及會員們大家好。新的一年開始，先跟各位拜個早年，敬祝大家平安順利、身體健康、工作愉快!

今年年會在高雄舉辦，感謝顧問、講師及主持人及會員們的支持，能順利並且圓滿完成。與會的會員擠滿會場，大家的肯定就是最令人開心的事情，再次感謝大家熱情的參與。

首先感謝高醫許瑋芸醫師代表學會參加衛生福利部疾病管制署召開的會議，有關退伍軍人症在新生兒感染的狀況，此情況並不常見，配合疾病管制署政策宣導，請各位會員務必注意飲用水、泡奶及冷氣設備的消毒狀況，以避免該傳染病的擴大。

巨細胞病毒的感染在胎兒及新生兒均有重大的影響，孕婦的篩檢在大力的推廣下，報告解讀與臨床處置相對重要。學會與新生兒科醫學會的合作下北中南辦理三場研討會有深入的探討，其中一位講者許瑋芸醫師將會議的內容整理，值得大家溫故知新。

胎便性腹膜炎造成胎兒腹水現象並不少見，高醫楊佳瑾醫師做個案報告對發生狀況、處理過程與最後的預後，有完整報告，相當精彩。

子癲前症仍是高危險妊娠的重要一環，尤其是預防方面。土城醫院陳冠儒醫師及趙安祥醫師對於預防藥物的選擇提供新的觀點回顧。

全身性紅斑性狼瘡於妊娠極具危險性，對孕婦及胎兒均有重大影響，如何平安度過整個妊娠期是一大考驗，需要跨團隊的整合照護。謝謝北醫區慶建主任團隊提供的完整介紹。

陳志堯理事文獻選讀是2023年11月發表在美國婦產科期刊早發性HELLP Syndrome的文獻回顧文章，對於早發性HELLP Syndrome之處理有很好的啟發。

精彩的會訊也需要您細細地品嚐。敬祝大家醫療工作順心!

理事長 詹德富



# 孕產期巨細胞病毒感染的 診斷及處置

高雄市立大同醫院婦產科 許瑋芸醫師

巨細胞病毒（Cytomegalovirus, CMV）是一種無所不在的DNA疱疹病毒，曾有研究指出全球育齡女性中有86%都可於血液中測得CMV抗體，實際盛行率則和地域性、職業、社經地位等有關係。以歐洲70%為最低，非洲、東南亞的90%為最高[1]。和其他疱疹病毒一樣，CMV在初次感染後會以不活化的狀態潛伏於宿主細胞內，待未來再度活化並產生新的病毒。傳染途徑包含以下幾種：體液接觸、血液接觸、近距離接觸傳染。

一般免疫正常的成年人若受CMV感染，症狀通常相當輕微與普通感冒無異，包括發燒、

喉嚨痛、流鼻涕、肌肉酸痛等。懷孕並不會加劇CMV感染的嚴重度，其嚴重度主要還是和宿主的免疫系統是否完好有關。值得注意的是，若宿主體內的CMV病毒再活化或是感染到不同病毒株的CMV，宿主通常不會有症狀，但胎兒還是有可能受到影響。

我們可透過檢測IgG抗體分子結合抗原的親和性高低（IgG avidity）來判斷受感染的時間[2]：低親和性（low avidity）代表為最近2-4個月內的感染，高親和性（high avidity）則為六個月以上的舊感染（圖1, 表1）。

	IgG(-)	IgG(+)	
		Low avidity	High avidity
IgM(-)	未感染過or感染初期	不應出現此結果	6個月以上的舊感染 若IgG未上升達兩倍， 代表沒有再活化或二次感染
IgM(+)	90%都是偽陽性， 可於兩週後再驗一次	2-4個月內有感	6個月以上的舊感染 若IgG上升達兩倍， 代表有再活化或二次感染



可惜的是目前只有在特殊的實驗室中可進行親和性檢驗，各醫院的檢驗室皆尚無法施行。IgM對於新舊感染的判斷並沒有幫助，雖然他是感染後第一個出現的抗體。但只有約75~90%受感染的宿主會出現IgM，且有些宿主的IgM可能留存在體內達數年之久。（圖1）

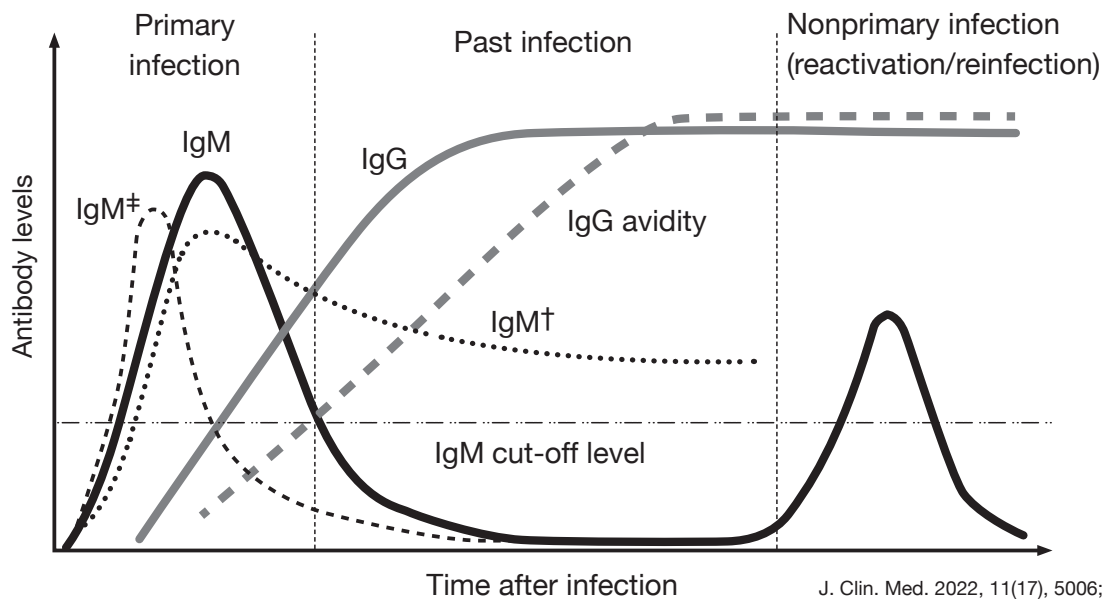


圖1. IgM及IgG在感染後不同階段的變化。IgG 親和性（avidity）隨時間升高。IgM可能很快消失，但也可能存在達數年之久。

CMV是胎兒最常見的先天性病毒感染，全球盛行率約為0.48~1.3%[1]。受感染的胎兒大多為無症狀感染，只有10~15%的胎兒會有症狀。症狀包含胎兒過小、小腦症、側腦室擴大、視網膜脈絡膜炎、肝脾腫大、黃膽等等。無論症狀的有無，這些受感染的胎兒在未來都有可能神經發育上的後遺症，尤其又以感覺神經性耳聾（Sensorineural hearing loss, SNHL）最為常見。若胎兒已合併有其他症狀的表現，則高達50-60%的機率會有長期的神經學後遺症[3]。

垂直感染的途徑多為病毒經過胎盤感染胎兒，少部分有可能是胎兒經過產道時接觸媽媽的體液或是透過母乳傳播病毒，不過這些出生後的接觸傳染通常不會造成寶寶長期的後遺症。若媽媽在懷孕時是第一次被CMV感染，則通過胎盤垂直傳染給胎兒的機率為5.5~66.2%；反之若是在懷孕時發生病毒的再活化，垂直感染的風險只有0.15~2%[4]。儘管如此，因大部分的育齡女性都曾被CMV感染過，故約3/4的感染胎兒都還是發生於病毒再活化或是感染新病毒株的媽媽[5]。整體而言，無論是來自初次感染或是病毒再活化的媽媽，受CMV感染的胎兒約有10%會有長期的感覺神經性耳聾[6]。

媽媽在懷孕初期受CMV感染，垂直傳染的機率約為5.5~21%，不過一旦胎兒也受到感染，未來有神經學後遺症的機率高達28.8%。反之若是媽媽在第三孕期受CMV感染，其垂直傳染給寶寶的風險可達66.2%，但嚴重神經學後遺症的發生率只有0.4%[4]。

在孕期診斷胎兒感染的標準做法為羊膜穿刺，將羊水檢體進行病毒PCR，確認是否有CMV病毒。從媽媽受感染，病毒通過胎盤感染胎兒，到胎兒腎臟可製造出含CMV病毒的尿液，這個過程需要6-8週。因此進行羊膜穿刺的理想時機為媽媽確診後的6-8週，並且懷孕已達17週以上。儘管如此，準確率仍無法達百分之百，羊水未檢出CMV並無法完全排除胎兒感染。

胎兒受感染12週後，於超音波上可能有異常表現，但不是所有感染胎兒都會有。最具代表性的異常為側腦室擴大，且合併側腦室旁有鈣化點。其餘發現包括但不限於腸道回音增強（Hypercogenic fetal bowel）、生長遲滯、胎兒水腫、羊水過多或過少、胎盤過厚。

目前藥物治療仍處於研究階段，須與主治醫師討論後才決定是否進行治療。治療主要針對兩個目標，首先為減少垂直感染。有研究指出在第



一孕期初次感染CMV的媽媽在14週前服用高劑量valacyclovir，可有效降低70%的垂直感染[7-9]。另一研究則指出第二孕期的媽媽服用相同劑量之藥物，也可降低垂直感染率，但此研究結果未達統計學上顯著差異[10]。至於valacyclovir是否可改善受感染胎兒之預後，目前的成果顯示出其可增加胎兒無症狀感染的機率，但長期預後仍待進一步研究[11]。免疫球蛋白則已證實無論對降低垂直感染率或改善胎兒預後都無幫助[12]。

Reference:

1. J Pediatr. 2018;200:196. Epub 2018 May 18.
2. J. Clin. Med. 2022, 11(17), 5006;

3. N Engl J Med. 1992;326(10):663.
4. Am J Obstet Gynecol. 2020;223(6):870. Epub 2020 May 24.
5. Clin Infect Dis. 2011;52(2):e11.
6. J Pediatr. 2006 Mar;148(3):332-6.
7. Lancet. 2020;396(10253):779.
8. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021;58(4):576. Epub 2021 Sep 13.
9. Ultrasound Obstet Gynecol. 2023;61(4):436.
10. Ultrasound Obstet Gynecol. 2023;61(1):59.
11. Am J Obstet Gynecol. 2016 Oct;215(4):462. e1-462.e10. Epub 2016 Apr 13.
12. N Engl J Med. 2021;385(5):436.

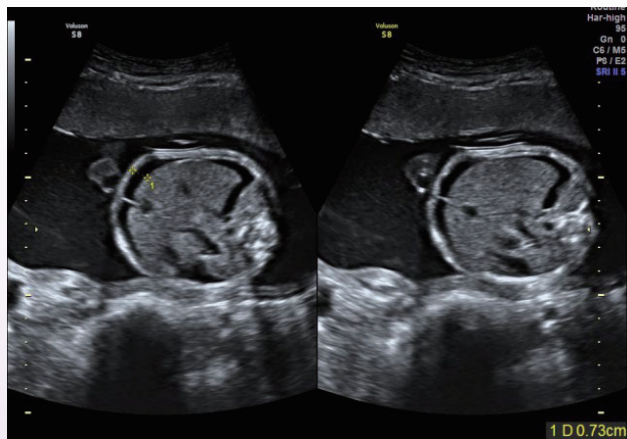


# 胎便性腹膜炎案例分享與討論

高醫婦產科 楊佳瑾

## 案例分享1：

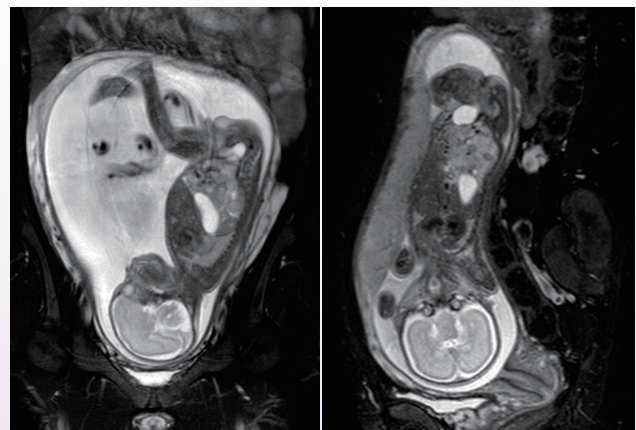
26歲女性，G2P1，前胎足月自然產。於外院產檢，妊娠23週時超音波發現胎兒腹水（如圖一），故轉至本院。其非侵入性母血檢查正常，高層次超音波檢查顯示胎兒腸道擴張。另有妊娠糖尿病，飲食控制。轉至本院門診後，超音波下仍可見明顯胎兒腹水，未合併胸水或胎兒水腫；胎兒核磁共振檢查結果正常。妊娠24週時超音波可見胎兒腹水改善，然而從妊娠30週時開始，超音波發現胎兒腸道愈發擴張（如圖二）。



（圖一）案例一，26歲女性，G2P1。妊娠23週時超音波發現胎兒腹水。



（圖二）超音波發現腸道擴張。

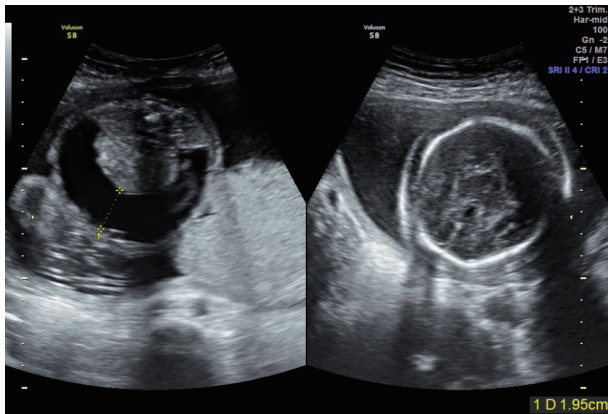


（圖三）胎兒核磁共振檢查結果正常。

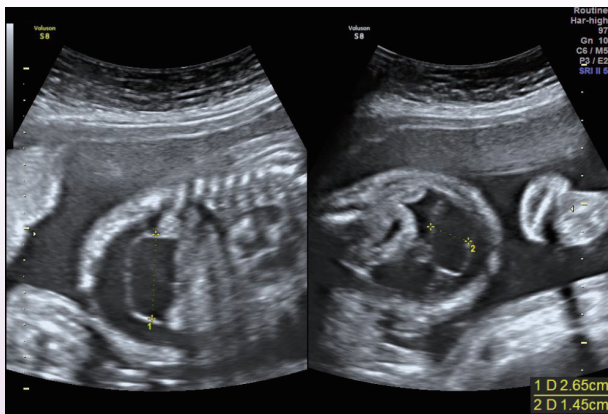
在妊娠 33 週5天時因胎兒過大懷疑胎兒水腫而入院，在給予兩天的類固醇藥物後進行催生。產出一名2630公克的男嬰，APGAR score 為8轉9。生產時，發現胎便混合於羊水中，並部分覆蓋寶寶的頭與軀幹，從寶寶的口鼻抽吸羊水時也發現胎便存在。後續寶寶出現腹脹、大量含膽汁的嘔吐物、呼吸窘迫以及沒有胎便排出，懷疑腸阻塞。因此於出生後第三天接受小腸切除與吻合手術，術中發現小腸閉鎖，術後恢復良好，後續於門診追蹤下食慾及排便皆正常。

### 案例分享2：

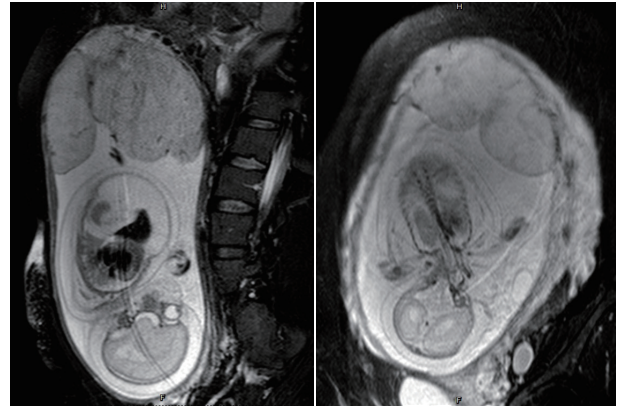
32歲女性，G2P1，前胎足月剖腹產。本次懷孕非侵入性母血檢查與高層次超音波皆正常，妊娠24週時於外院發現有胎兒腹水和高迴音性腸道的情形（如圖五），轉至本院做後續追蹤及處理。轉至本院後，抽血皆正常，胎兒核磁共振顯示嚴重胎兒水腫，可見明顯胸水、腹水及頭皮水腫（如圖六）。因胎兒週數過小，若此時行剖腹產將胎兒娩出，其癒後仍不佳。故與孕婦討論後，選擇先繼續追蹤觀察。但於懷孕25週又3天門診產檢時發現胎死腹中，故入院引產。



（圖四）案例二，32歲女性，G2P1，妊娠24週時超音波發現嚴重胎兒腹水(左圖)與頭皮水腫(右圖)。



（圖五）超音波顯示腸道擴張。



（圖六）胎兒核磁共振檢查顯示嚴重胎兒水腫，可見明顯胸水（右圖箭頭處）、腹水及頭皮水腫（左圖箭頭處）。

### 探討重點：

1. 胎便性腹膜炎（Meconium peritonitis）是一種無菌化學性腹膜炎，由於子宮內胎兒腸穿孔，導致胎糞滲漏到腹膜腔所引起，發生率約為1:30,000。[1, 4]當胎便進入腹膜腔內，會引起發炎反應，導致腹水、纖維化、鈣化及囊腫的形成。由於妊娠20週之前，胎兒腸道蠕動尚未開始，因此胎便性腹膜炎大多發生於20週之後。[1]嚴重的病例可能導致嚴重的併發症和死亡。
2. 發生原因可能是腸道在發育過程中，因腸阻塞或缺血導致腸道穿孔。例如腸道扭結（Intestinal volvulus）、腸套疊（Intrauterine intussusception）使腸道受到外部機械壓力增加；或懷孕初期腸道未能正常發育，例如腸道閉鎖（Intestinal atresia）、腸道狹窄（Intestinal stenosis）、梅克爾憩室（Meckel's diverticulum）、先天性巨結腸症（Hirschsprung disease）等疾病；以及腸道內堵塞厚而粘的胎糞（sticky meconium），如囊性纖維化（Cystic fibrosis）中可能發生的情況（常見於西方人，亞洲人較少見）。[2]
3. 胎便性腹膜炎的臨床診斷是基於產前和產後的影像檢查和臨床表現。其中超音波檢查為最普遍且可靠的評估方式，近期研究顯示超過 80% 的胎便性腹膜炎患者藉由產前超音波檢測到一種或多種異常。[1]影像呈現包括腹腔內散佈鈣化（intrapertitoneal calcification），常會勾勒出腸道或肝臟的輪廓。而最常見的產前超音波異常為胎兒腹水（Fetal ascites）和羊水過多（polyhydramnios），另外還有腸道擴張



(bowel dilation)、腹圍增加 (increased abdominal circumference) 和胎便假性囊腫 (meconium pseudocyst) 等特徵[1,3,4]。當腹水與腹膜腔內鈣化等超音波檢查特徵相結合時，對胎便性腹膜炎的陽性預測值便增加許多。[1]而胎兒核磁共振檢查可以幫助判別胎便性腹膜炎的原因以及腸阻塞的程度，當產前超音波檢查懷疑個案為胎便性腹膜炎的患者時，可考慮安排胎兒核磁共振進一步檢查。

4. 有多篇臨床研究指出胎便性腹膜炎的患者約有60-100%最終需要手術治療[3,5,6]。而其中發現產前檢查若有胎便假性囊腫特徵的患者均需剖腹探查[3]。手術治療依病人的情況不同進行不同的術式，包括腸道切除和吻合術 (bowel resection and anastomosis)、腸粘連分離術 (adhesiolysis)，和腸造口術 (enterostomy) 等[7]。術後最常見的病理結果為小腸閉鎖 (Intestinal atresia) [6]。
5. 早產和低出生體重是胎便性腹膜炎患者的共同特徵，近期研究顯示術後住院時間似乎與胎齡有關，這些是影響其存活率的重要預後因素。[1,3]
6. 胎便性腹膜炎曾經被認為是一種死亡率非常高的致命疾病。然而，由於小兒麻醉、手術技術與術後新生兒重症監護的進步，胎便性腹膜炎的存活率現在已提高到80%以上。[4,6,7]另外，以往的研究提出產前懷疑胎便性腹膜炎的患者應在醫學中心分娩，以利早期手術，提高生存率。然而近期有研究顯示，即使在診所或地區醫院生產，若能及早發現疾病，並在臨床惡化或出現併發症之前轉移到醫學中心進行手術，仍然可以獲得良好的結果。[4]
7. 先前研究提到胎兒大量腹水及巨大胎便假性囊腫為胎便性腹膜炎較差的預後因子。若腹水過多，或假性囊腫巨大，可能導致胎兒橫隔膜上升，造成寶寶出生後肺部擠壓，而影響呼吸循環。在產前巨大胎便假性囊腫會阻礙靜脈回流，大量腹水會導致循環衰竭而引起水腫。另外，還發現此類患者，臍帶血中的CRP和CA125上升，此發炎狀態可能也會讓腹部滲出過多體液，進而造成胎兒水腫[8,9]，而越早發現腹水或胎兒水腫，預後也越差[8]。

#### 總結：

由以上兩個案例可以發現產前超音波檢查對於胎便性腹膜炎的診斷具重要角色，若超音波發現胎便性腹膜炎兩種以上的特徵，如胎兒腹水、羊水過多與腸道擴張等異常，可高度懷疑胎便性腹膜炎。[1]而個案因病情嚴重度差異有不同的預後，如第一個案例，在產前懷疑胎便性腹膜炎時便密切追蹤超音波，並在適合的週數引產，出生後視臨床狀況及時接受手術，便可有良好的預後。嚴重者可能如第二個案例，轉來我們醫院時胎齡24週，已看到明顯胸水、腹水及頭皮水腫的情形，代表胎兒體內已有循環衰竭的狀況，進而出現胎兒水腫的結果，相較於第一個案例，預後較差，最終胎死腹中。

因此產前懷疑為胎便性腹膜炎的患者，我們需密切追蹤胎兒狀況，在適合的週數進行生產。若在過小的週數進行生產，可能反而對寶寶沒有幫助。寶寶出生後可能的臨床症狀包括異常腹脹、含膽汁嘔吐物、陰囊腫大、呼吸窘迫，以及沒有胎便排出。[3,4]亦需新生兒重症監護中心密切觀察與照護，嚴重的個案需外科手術及時介入，唯有早期診斷及手術治療才能增加存活的機會。

#### Reference:

1. Wong, Carol Wing Yan, and Kenneth Kak Yuen Wong. "Meconium peritonitis: A 22-year review in a tertiary referral center." *Journal of pediatric surgery* vol. 57,8 (2022): 1504-1508. doi:10.1016/j.jpedsurg.2021.10.006
2. Reynolds E, Douglass B, Bleacher J. Meconium peritonitis. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc* 2000;20(3):193-5.
3. Ping LM, Rajadurai VS, Saffari SE, et al. Meconium peritonitis: correlation of antenatal diagnosis and postnatal outcome - an institutional experience more than 10 years. *Fetal Diagn Ther* 2017;42(1):57-62.
4. Cheng-Wei Chen, Chun-Chih Peng, Chyong-Hsin Hsu, et al. Value of prenatal diagnosis of meconium peritonitis. *Medicine (Baltimore)*. 2019. doi: 10.1097/MD.00000000000017079
5. Caro-Dominguez P, Zani A, Chitayat D,



- et al. Meconium peritonitis: the role of postnatal radiographic and sonographic findings in predicting the need for surgery. *Pediatr Radiol* 2018;48(12):1755–62.
- Saleh N, Geipel A, Gembruch U, et al. Prenatal diagnosis and postnatal management of meconium peritonitis. *J Perinat Med* 2009;37:535–8.
  - Miyake H, Urushihara N, Fukumoto K, et al. Primary anastomosis for meconium peritonitis: first choice of treatment. *J Pediatr Surg* 2011;46:2327–31.
  - Purbasha Mishra, Tanushree Sahoo, Pankaj K Mohanty et al. Meconium Peritonitis Presenting with Nonimmune Hydrops and Mirror Syndrome. *J Pediatr Surg* 2022 May-Jun; 27(3): 362–364.
  - Kamata S, Nose K, Ishikawa S, Usui N, Sawai T, Kitayama Y, et al. Meconium peritonitis in utero. *Pediatr Surg Int.* 2000;16:377–9.



## 預防及治療子癇前症之三部曲

新北市立土城醫院 陳冠儒醫師 / 趙安祥醫師

### Pathophysiology of pre-eclampsia

子癇前症發生率影響 5-10% 的孕婦，雖然主要症狀一般於妊娠第 20 週後出現但致病機制應是與妊娠初期開始的發炎和氧化壓力密切相關，影響胎盤並引發母親的內皮功能障礙。且一旦胎盤被移除，該徵候群就會消退。就以妊娠早期或後期併發子癇前症的病理機轉，早發性子癇前症是由於胎盤發育缺陷引起的，而晚發性子癇前症可能以胎盤衰老與母親心血管和代謝疾病的遺傳性之間的相互作用而致。基於胎盤血管內皮功能障礙和發炎是動脈粥狀硬化和子癇前症的發生和進展的相同病理基礎。因此這可能是目前的治療策略旨在預防或治療，其嘗試使用各種補充劑（維他命等）和藥物對子癇前症進行primary和secondary預防都成效有限。

母體內發生的發炎反應開始受精前的子宮。子宮內膜細胞中的Nuclear factor kappa B (NF $\kappa$ B) 的活化增加已在月經週期的增生期啟動。已知該轉錄因子可調節活化超過 400 個基因，包括與發炎相關的基因（腫瘤壞死因子  $\alpha$ ）(TNF $\alpha$ )、Interleukin 1、6、8 (IL1、IL6、IL8) 或cyclooxygenase 2 (COX2)、

antigen presentation（如補體成分 B、C3 或 C4）、metalloproteinases（金屬蛋白酶 MMP1、MMP3 或 MMP9）、血管生成或細胞凋亡（p53 或促凋亡 Bcl-2 同源物 (Bax)）。在發炎條件下懷孕後，complement components（C1q、C4d）& receptor（C5a）擴散到胎盤。子宮血管的不正確重塑會使胎盤細胞缺乏營養和氧氣，因此細胞開始分泌胎盤因子，例如soluble fms-like tyrosine kinase1 (sFlt-1) 或soluble endoglin (sEng) 進入母體循環。這些因素會減緩血管生成過程並增強全身發炎並加劇母體內皮功能障礙。

### (一)抗血小板藥物預防子癇前症

抗血小板藥物（主要是低劑量的阿斯匹靈 ASA）可以預防子癇前症於孕婦和嬰兒健康。2011世界衛生組織建議，有中度風險的孕婦從早期第二妊娠（16周）起至分娩前，應該每天服用75-150毫克的阿斯匹靈。ASA能夠啟動內皮合酶來調節血管收縮nitric oxide (eNOS)，並經由acetylating p53 protein抑制細胞凋亡，但它不能應付因子癇前症併發相關的問題。

## (二) Statin 藥物預防子癩前症

Statins 抑制Hydroxymethylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase; 與調節炎症有關，而炎症會惡化引發子癩前症的發展。Statins藥物治療導致低密度脂蛋白LDL降低，導致減少氧化形式 (oxy-LDL)，這些oxy-LDL是Toll-like receptors (TLR) 的強刺激劑; TLR 信號進而升高 IL6, TNF $\alpha$ , 及NF $\kappa$ B 轉錄活性，發生子癩前症。越來越多的證據表明，Statins類藥物治療會影響生活在不利條件下的原代滋養層和胎盤細胞分泌sFlt1和sENG顆粒。在體外和體內都觀察到了這種作用。Pravastatin(Category X medication) 是3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitor，是statins類藥物親水性最強的藥物之一，由外排轉運蛋白P-glycoprotein和multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2)，可能會限制其經胎盤滲透至胎兒。

在臨床研究中Statins藥物已被證明可以逆轉與高血壓相關的各種病理生理途徑，在心血管死亡率和發病率的primary和secondary預防中有效，為其用於預防子癩前症提供了臨床上的合理性。雖曾有隨機研究報告於妊娠12周至16周的高風險婦女分組每日口服pravastatin 10 mg 或安慰劑直至分娩，但相關研究甚少。

## (三) Selective antibody compound 用於預防或治療子癩前症

Autoimmune diseases被認為因涉及體內環境引發疾病發作、傳播疾病或影響疾病嚴重程度的因素。由於免疫系統將antigen exposures記錄在B cells的抗體中，因此一直將disease-associated antibodies 作為識別區分其corresponding antigen。利用Next-generation sequencing (NGS) 分析抗體編碼基因，已可證明是疫苗接種後，B 細胞產生相對抗體，是多種疾病 (包括多發性硬化症和類風濕性關節炎) 的有效方法。耗竭體內不需要的抗體，在自身免疫性疾病、器官和細胞移植、輸血中是有利的，或者相對於子癩前症也是有利的。

子癩前症患者早在妊娠 18 周時就產生angiotensin II type 1 receptor (AT1-AA) 作為血管緊張素IgG。此外，子癩前症患者的pro-inflammatory cytokines IL-6和IL-8+ circulating

CD19 + CD5 + B cells,升高，circulating and placental CD4 + CD25 + FoxP3 + regulatory T cells降低，皆可以促進自身抗體的產生。綜上所述，這些先前的研究支持免疫系統在子癩前症的發病機制具有重要作用。

### 以下為臨床研究文獻：

#### (A) Monoclonal antibody (Anti-Inflammatory Agents)

- Eculizumab (Soliris) (category C) 是一種 (Ig) G2/4  $\kappa$  monoclonal antibody 與 C5補體結合，抑制 C5 裂解成其活性形式，即 C5a 和 C5b，因此依據它可以抑制母體內發生的發炎反應。因此，關於使用 Soliris治療子癩前症的先驅報告是基於與子癩前症同時患有其他疾病的病例，例如 thrombotic microangiopathy (TMA) 或 antiphospholipid syndrome。這些研究發現，Soliris monoclonal antibody可以延長妊娠周數。
- Etanercept在子癩前症大鼠模型中，可調節血壓，並進一步改善母體血液和胎盤樣本中的 natural killer cell活化，亦降低sFlt1。但動物和人類研究都顯示該藥物會經胎盤，可能影響胎兒發育。
- Sulfasalazine是一種抗炎和抗氧化藥物，用於治療自身免疫性腸病或類風濕性關節炎。它被認為是一種有效的抑制NF $\kappa$ B nuclear translocation，影響胎盤 PIGF 的產生並減少sFlt1 的分泌。然而，早期臨床試驗的子癩前症結果作用的測定仍在分析中。
- Hydroxychloroquine是一種免疫調節劑，可以緩解炎症。除了其抗瘧特性外，它還經常用於治療自身免疫性疾病疾病，包括子癩前症的危險因素，即SLE或APS。Hydroxychloroquine由抑制phosphorylation of kappa B inhibitor 從而降低NF $\kappa$ B 活性，治療炎症。因此hydroxychloroquine是一種很有前途的抗子癩前症藥物。最臨床研究納入子癩前症風險高的孕婦，也就是患自身免疫性疾病。補充hydroxychloroquine有活產率較高，妊娠發病率較低。然而，對預防無自身免疫性疾病孕婦影響則尚不清楚。

#### (B) Therapies Targeting sFlt1 and Its Signaling

- Selective immunoapheresis是直接從母體whole-blood血液中除sFlt1，但由於有

伴隨副作用，即secondary uncontrolled hypertension的發生，目前仍驗證中。

- Inhibition of Synthesis of sFlt1 是另一種具潛在的療法，使用三種 small interfering RNA (siRNA) 抑制 sFlt1 的產生：sFLT1-i13，sFLT1-i13 long 和 sFLT1-e15a。這些都在upregulate子癩前症胎盤，減少 sFlt1從胎盤細胞中過量釋放到母體血流。目前，modified particles of siRNA很多用於治療子癩前症的標靶專利保護，此外，2023年美國FDA批准了一項研究，於siRNA療法治療子癩前症的新葯（CBP-4888）。將評估CBP-4888 的安全性、耐受性和代謝動力學。
- Therapeutic Peptides Interfering with sFlt1 Signaling尚未進行臨床研究。

### (C) Others

#### COMPOUND FOR THE PREVENTION OR TREATMENT OF PRE-ECLAMPSIA

子癩前症母體具Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 (EBNA-1) 中 peptide epitope KRPSIGCK 的昇高。開發一種用anti-Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 (EBNA-1) antibodies and/or anti human melatonin-related receptor (GPR50) antibodies。Selective binding to its antigen，用於compound peptides不與任何HLA I類或HLA II

類分子（即待治療的個體，例如人）結合，以防止通過T細胞受體在體內刺激，從而誘導免疫反應。本研究尚未達到臨床實踐。

#### References:

1. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. Lancet. 2007;369:1791–1798.
2. The Executive Guideline Steering Group (GSG) for the World Health Organization (WHO) 2019
3. Safety and Pharmacokinetics of Pravastatin Used for the Prevention of Preeclampsia in High-Risk Pregnant Women: A Pilot Randomized Controlled Trial. Am J Obstet Gynecol. 2016; 214(6): 720.e1–720.e17.
4. Int J Mol Sci. 2023; 24(15): 12100. New Ideas for the Prevention and Treatment of Preeclampsia and Their Molecular Inspirations
5. A pre-eclampsia-associated Epstein-Barr virus antibody cross-reacts with placental GPR50. Clinical Immunology 2016 ; 168 : 64-71

# 懷孕與全身性紅斑性狼瘡： 案例報告與文獻回顧

台北醫學大學附設醫院婦產部

蔡孟臻 傅皓聲 王培儀 王懿德 簡立維 區慶建

## 案例分享

### 個案一：

30歲女性，G3P1AA1。14歲時被診斷紅斑性狼瘡合併腎炎，至第一次流產期間服用Hydroxychloroquine 200 mg QD + Aspirin 100 mg QD控制。第二次懷孕前兩個月追蹤ANA陽

性（1:160），用藥調整為Hydroxychloroquine 200 mg BID。懷孕三個月後改為Aspirin 100 mg QD。孕期14周時因喘不過氣安排心臟超音波和胸部超音波，分別顯示LVEF 51%、左側微量肺積水。24周追蹤anti-dsDNA(equivocal)，anti-Ro(-)，anti-La(-)，C3: 107 mg/dl [90.0-180.0]，C4: 33 mg/dl [10.0-



40.0]，皆在正常範圍。妊娠期間沒有發生高血壓、蛋白尿、早產、胎兒生長遲滯等。懷孕39週持續規則宮縮至產房辦理入院。經陰道分娩出一新生兒出生體重3052克，Apgar score 9 (1分鐘) 轉10 (5分鐘)。第三次 (本次) 懷孕17周時追蹤ANA陽性 (1:80)，開始服用Aspirin 100 mg QD預防子癲前症。

#### 個案二：

30歲女性，G2P0SA1，糖尿病使用Metformin 500 mg BID控制。16歲時被診斷紅斑性狼瘡合併腎絲球腎炎，使用Prednisolone 10 mg QD + Hydroxychloroquine 400 mg QD + Azathioprine 100 mg QD + Aspirin 100 mg QD控制。懷孕30周追蹤ANA(+) 1:640，anti-ds DNA(+) 24.70 IU/mL [ $<10.00$ ]，anti-Ro(+) 118.0 U/mL [ $<7.0$ ]，Anti-La(-)，Anti-RNP(+)，C3: 62.9 mg/dl [90.0-180.0]，C4: 5.0 mg/dl [10.0-40.0]，皆低於正常範圍。妊娠期間沒有發生高血壓、蛋白尿。懷孕35 0/7周時因規則宮縮及子宮頸長度1.1 cm入院安胎一周，36周時超音波預估體重在第10個百分位邊緣值。37周因破水入院。經陰道分娩出一新生兒出生體重2357克，低於新生兒平均體重的第10個百分位。Apgar score 9 (1分鐘) 轉10 (5分鐘)。

#### 前言：

全身性紅斑性狼瘡 (systemic lupus erythematosus, SLE) 為慢性影響多重器官的發炎性自體免疫疾病。盛行率每十萬人口約有28-150人。其致病機制複雜，失去對本身抗原耐受性，可能與基因遺傳有關，15%患者一等親也有SLE。雌激素也可能扮演角色，但尚未定論。病程會緩解復發循環，可涉及許多器官，主要以腎臟、關節、皮膚為表現，常見併發症有腎炎、血小板低下、神經異常。免疫異常如抗核抗體 (antinuclear antibodies, ANA) 效價  $>1:80$ ，也是此疾病的特徵。但ANA檢測陽性結果並非SLE特有的，抗雙股DNA抗體 (anti-dsDNA) 相較之下對於診斷紅斑性狼瘡更有特異性。當anti-dsDNA增加或是補體 (C3, C4) 減少，可能暗示著疾病活動期。40%患者有抗心脂抗體 (anti-cardiolipin)，但是合併抗磷脂抗體症候群並不常見。常見的臨床表現包含：倦怠、發燒、關節痛、肌肉痛、體重減輕、皮膚疹，在妊娠初期與懷孕症狀有時難以區別<sup>1</sup>。

#### 全身性紅斑性狼瘡對懷孕的影響

在SLE的懷孕婦女中，SLE發作的風險增加與以下五點有關，包含懷孕前六個月內疾病活躍、曾經患有狼瘡腎炎 (Lupus nephritis)、停止使用羥氯奎寧 (hydroxychloroquine, HCQ)、嚴重共病症 (抗磷脂症候群) 及初產婦<sup>2-4</sup>。SLE發作可能發生在任一孕期或產後，病情輕微居多，主要以關節炎與皮膚疹表現，但是15-30% 病情嚴重可能有生命危險<sup>1</sup>。近期也有研究指出補體 (C4) 較低也可能是懷孕期間SLE發作的風險因子，在懷孕期間SLE發作的婦女皆有較低的補體 (C4)，監控一名患者在懷孕過程中的補體濃度變化對了解疾病發作可能有用，但尚未確立補體濃度的絕對標準<sup>5</sup>。

SLE患者產科併發症風險將增加兩到四倍，包括早產、非計劃剖腹產、胎兒生長遲滯、子癲前症和子癲症。SLE患者還具有明顯較高的血栓形成 (thrombosis)、感染、血小板減少和輸血風險<sup>6</sup>。SLE有較高風險胎盤功能不足，包括胎盤較小、蜕膜血管病變、梗塞等<sup>1</sup>。

SLE患者中懷孕的女性，如果懷孕史顯示有抗磷脂症候群 (APS) 的疑慮，包括超過10周胎兒死亡、超過三次連續流產，或因子癲前症或胎盤功能不全而導致34周前早產，或未能解釋的靜脈或動脈血栓事件，應接受抗磷脂症候群抗體 (Antiphospholipid (aPL) antibodies) 檢查，包含狼瘡抗凝血因子 (Lupus anticoagulants, LAC)、抗心脂抗體 (Anti-Cardiolipin antibodies, aCL) 和抗 $\beta$ 2糖蛋白I抗體 (anti-beta-2-glycoprotein-I, anti-b2 GPI)，若有抗磷脂症候群抗體的婦女流產風險將增加約3倍左右<sup>1</sup>。

在SLE的懷孕婦女中，約15-35%會發生子癲前症，一般婦產科人群發生率為4.6%，風險因子包含懷孕時疾病活動期、患有腎臟病、先前患有狼瘡腎炎、慢性高血壓、使用高劑量類固醇、有抗磷脂抗體、補體水平下降及血小板減少<sup>7</sup>。在高風險患子癲前症的婦女中，低劑量阿司匹林已被證明可以減少疾病的絕對風險。當於懷孕12到16週之間開始使用時，約減少絕對風險2%至5%<sup>8</sup>。此外，SLE提高懷孕婦女罹患周產期心肌病變、心衰竭及心律不整的風險<sup>9</sup>。另外，早產是SLE婦女中最常見的產科併發症。早產率為15%到50%，在患有狼瘡腎炎或疾病活動度高的婦女中，發生率更高，一般婦產科人群中早產率12%。患有狼瘡腎炎和疾病

活躍是早產的最強預測因素，未有這些風險因素的婦女早產率可能較低<sup>10</sup>。

狼瘡腎炎與免疫複合物沉積有關，呈現補體濃度下降與anti-dsDNA濃度上升，但是懷孕導致補體濃度上升不易判斷，因此懷孕初期必須檢測補體與anti-dsDNA以便日後比較數值是否上升。活動性腎臟疾病定義為蛋白尿 >1 g/day或腎絲球濾過率（glomerular filtration rate, GFR）<60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>。當腎絲球濾過率 <40 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 與/或 creatinine > 1.5 mg/dL 會提高腎臟永久傷害的風險。SLE腎炎與子癩前症共同點為高血壓及蛋白尿，由於治療完全不同，SLE腎炎須與子癩前症作鑑別診斷，前者以內科療法為主，後者則是住院觀察或分娩。腎臟切片檢查腎絲球內皮細胞異常增生（glomeruloendotheliosis）確定狼瘡腎炎診斷，考慮懷孕中出血風險，大部分延到產後才進行<sup>1</sup>。此外，多項研究指出活動性狼瘡腎炎對產科併發症如早產、流產及子癩前症高度相關，對於患有活動性狼瘡腎炎的婦女，應鼓勵她們延遲懷孕，直到疾病至少在六個月內無活躍<sup>11</sup>。

中央神經系統併發症雖然罕見但後果嚴重，頭痛、痙攣、神經病變、舞蹈症、腦炎、情緒障礙等。最嚴重的表現為血管炎，發生在10%的SLE患者。最常見的表現是由自體抗體引起的瀰漫性腦炎，通常是排除性診斷。可透過腦脊髓液分析和腦電圖幫助診斷<sup>1</sup>。

### 全身性紅斑性狼瘡對胎兒的影響

SLE患者懷孕期間的胎兒併發症包括胎兒死亡、生長遲滯、新生兒紅斑狼瘡（neonatal lupus erythematosus, NLE）和早產的併發症。SLE患者在10週以後的胎兒死亡風險增加，特別是在SLE發作、狼瘡腎炎和抗磷脂症候群（APS）的情況下。但整體而言SLE患者的胎兒死亡率在過去幾十年中一直在下降，並伴隨著活產率的增加<sup>9,11</sup>。在患有SLE的婦女中，約有10%到30%的懷孕合併胎兒生長受限和體重過輕，相較之下，在一般產科人群中約有10%的懷孕合併這些問題，當存在活躍病情、高血壓和狼瘡腎炎時，風險更高。在患有SLE的婦女中，每個妊娠週期的平均出生體重也較低<sup>10,12</sup>。

抗核糖核蛋白抗體，例如抗乾燥症相關抗原A（anti-Sjögren's-syndrome-related antigen A, SSA, anti-Ro）和抗乾燥症相關抗原B（anti-

Sjögren's-syndrome-related antigen B, SSB, anti-La）存在於少數SLE患者。這些抗體與新生兒紅斑狼瘡（neonatal lupus erythematosus, NLE）有關，發生率約兩萬分之一。症狀包含皮膚損傷、先天性心臟傳導阻滯、貧血、肝炎和血小板低下。孕婦罹患SLE體內測到SSA抗體與SSB抗體分別是30%及15-20%，但只有2%抗體陽性之孕婦產下罹患NLE的新生兒。如曾產下罹患NLE的新生兒併抗體陽性，NLE再發率則是15-20%。NLE的皮膚疹、肝炎、貧血、血小板低下是透過經胎盤的母體抗體造成，等出生3到6月後隨著母體抗體消失而自然痊癒<sup>1</sup>。

新生兒最嚴重的併發症是先天性心臟傳導阻滯（congenital heart block, CHB），約有2%的嬰兒出生於帶有抗Ro/SSA抗體的首次懷孕婦女<sup>13</sup>。當抗SSA抗體穿過胎盤後，傾向攻擊胎兒的心肌組織與傳導系統，導致單核細胞浸潤發炎，造成纖維化導致先天性心臟傳導阻滯（congenital heart block, CHB），同時也造成心內膜、心肌產生纖維母細胞瘤（fibroelastosis）。先天性心臟傳導阻滯與fibroelastosis並不會隨著抗體消失而痊癒，通常是不可逆的，表現為胎兒心跳過緩、胎兒水腫甚至死產。15-30% NLE併CHB新生兒在3歲內會死亡，六成的倖存者出生前幾年必須裝心臟節律器，其餘大部分需使用到成年。

研究報告發現無法有效預測早期心臟房室阻斷（early-stage heart block）進展到晚期心臟房室阻斷，也無有效藥物預防心臟房室阻斷惡化。因此對於SSA/SSB抗體陽性孕婦，並不需要安排系列胎兒心臟超音波檢查是否有心律不整。然而，美國風濕免疫科醫學會有條件建議系列胎兒心臟超音波檢查與類固醇治療，只要經醫病討論相關風險、益處後共同決策<sup>14</sup>。對於懷孕婦女罹患Sjogren syndrome併anti-Ro/SSA抗體陽性，歐洲風濕免疫科醫學會聯盟建議系列胎兒心臟超音波檢查，考慮居家都卜勒監控胎兒心率及類固醇治療2度與3度心臟房室阻斷<sup>15</sup>。例行產檢以都卜勒評估胎兒心率，每週超音波追蹤完全性心臟房室阻斷評估胎兒水腫。一般來說胎兒可以耐受心率 > 55下/分鐘。由於待產時胎心率監控不易，完全性心臟房室阻斷胎兒在有小兒心臟科的醫學中心剖腹生產比較理想。



## SLE孕婦的處置

對於監測SLE活動性，SLE孕婦初次評估項目可以包含理學檢查、腎功能（肌酸酐、尿液檢查、尿液全蛋白/肌酸酐比值）、全血細胞計數、肝功能、SLE相關抗體包含抗乾燥症相關抗原A、抗乾燥症相關抗原B、抗磷脂症候群抗體、抗雙股DNA抗體、補體等。之後在懷孕期間定期進行全血球計數、肌酸酐、尿液檢查及尿液全蛋白/肌酸酐比值檢查。若懷孕期間出現SLE復發，則可以透過抗雙股DNA抗體及補體來監測疾病活性<sup>16</sup>。

在懷孕前必須檢討和調整藥物，以確保在懷孕期間以最安全的藥物維持疾病控制。雖然用於治療SLE的一些藥物在懷孕期間可能有害或禁忌，但也有許多是安全的。羥氯奎寧（hydroxychloroquine, HCQ）及低劑量阿斯匹林（Aspirin）建議在懷孕期間使用，除了穩定性（quiescent）SLE外，建議所有罹患SLE懷孕婦女開始或持續使用HCQ。研究已經證實在懷孕期間繼續使用HCQ的患者出現疾病爆發較少。在分娩後HCQ組的疾病活動評分顯著低於安慰劑組。此外，在停用HCQ的懷孕中，高度疾病活動發生的次數是繼續使用HCQ的懷孕的兩倍<sup>17</sup>。穩定性SLE孕婦經共同醫病抉擇決定是否使用奎寧，雖然HCQ被視為懷孕安全用藥，有研究顯示在第一孕期使用每日劑量大於400毫克可能增加胎兒先天性異常的風險（Odds ratio 1.3），然而並沒有發現特定的畸形模式。此外，這項研究沒有考慮菸、酒、非法藥物等變項<sup>18,19</sup>。低劑量阿斯匹林（Aspirin），除非有禁忌症，建議在所有患有SLE孕婦開始使用。不論是否存在抗磷脂症候群的抗體（aPLs），從大約12周懷孕時開始，以減少子癩前症及胎兒生長遲滯的風險，建議每日劑量約81毫克至160毫克，高劑量阿斯匹林須盡量避免使用<sup>8</sup>。

非類固醇消炎藥（NSAIDs）、皮質類固醇（glucocorticoids）、硫唑嘌呤（Azathioprine）在懷孕期間是允許選擇性使用。它們都有導致胎兒損害的輕微風險，但如果需要在懷孕期間控制SLE表現，則它們的使用是可接受的。NSAIDs的使用與先天畸形無關。在第一孕期暴露NSAIDs是否增加自然流產風險仍存在爭議<sup>20,21</sup>。在超過20周使用NSAIDs時，存在尿少羊水的輕微風險，在懷孕第20至第30周之間使用最低劑量和最短時間的NSAIDs。在懷孕30周後使用NSAIDs可

能導致主動脈導管早期閉鎖以及其他併發症，應完全避免在第三孕期使用<sup>22</sup>。不含氟皮質類固醇（non-fluorinated corticosteroid），包括潑尼松（prednisone）、氫羥腎上腺皮質素（hydrocortisone）、潑尼松龍（prednisolone）經胎盤大部分會被去活化<sup>23</sup>。儘管有報告指出，在第一孕期使用皮質類固醇與唇裂有關<sup>24</sup>，但隨後的研究未能證明這種畸形風險增加<sup>25</sup>。因此盡可能使用低劑量控制疾病，建議每日劑量少於10毫克。硫唑嘌呤（Azathioprine）廣泛適用在孕婦，不曾有導致畸形報告，但與流產或胎兒生長遲滯關聯性未被確定，建議每日劑量不超過每公斤2毫克<sup>26</sup>。

環孢靈（Cyclosporine）、他克莫司（tacrolimus）及免疫球蛋白（intravenous immune globulin）則是二線用藥，應用在對羥氯奎寧、皮質類固醇或硫唑嘌呤反應不佳的活動性狼瘡復發（active lupus flare）或狼瘡腎炎病患<sup>1</sup>。在暴露於上述藥物的多項研究，懷孕結果是正常的，目前尚未發現藥物與先天畸形的因果關係<sup>27</sup>。孕期間的用應限於母體受益超過胎兒風險時使用。

環磷醯胺（Cyclophosphamide）、黴酚酸脂（Mycophenolate mofetil）、胺甲蝶呤（Methotrexate）及來氟米特（Leflunomide）在懷孕期間及哺乳期間皆為禁忌藥物。環磷醯胺（Cyclophosphamide）與先天畸形有關，應在懷孕期間的前10周避免使用，在這個時期胎兒對致畸原最為敏感<sup>26</sup>；另外在哺乳期間也禁用，因為藥物會分泌至乳汁中。在懷孕期間曝露於黴酚酸脂（Mycophenolate mofetil）的嬰兒存在先天畸形，在受孕前應停止使用這種藥物並提前六周停用<sup>26</sup>。胺甲蝶呤（Methotrexate）具有致畸性，在受孕前一到三個月應停止使用；雖然藥物以低濃度分泌至乳汁，但仍被視為哺乳期間禁忌<sup>28</sup>。來氟米特（Leflunomide）半衰期長且腸肝循環（enterohepatic circulation），停用兩年後才能懷孕，否則需要證明血液中藥物濃度不可檢測，或者使用膽汁酸洗脫（cholestyramine wash-out）直到藥物濃度不可測得<sup>26</sup>。

備孕	Grade
婦產科與風濕免疫科醫師共同會診評估，孕前檢測自體抗體（Anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-dsDNA）、全血球計數、肝腎功能、補體（C3, C4）以便日後比較數值，充分告知SLE對孕婦	1C



及胎兒備孕	Grade
的風險，包含子癲前症、早產、胎兒生長遲滯、流產、胎死腹中、新生兒狼瘡。	1C
有以下病況不建議懷孕，包含活動性腎炎（active nephritis）、嚴重心、肺、腎、神經疾病、近期中風、肺動脈高壓	1C
待疾病穩定（quiescent SLE）滿6個月再考慮懷孕	
備孕前1-3月停用胺基甲基葉酸（methotrexate），6週前停用黴酚酸（mycophenolate mofetil/mycophenolic acid）	1A
持續羥氯奎寧、低劑量類固醇治療。停用NSAIDs。補充葉酸	

懷孕	Grade
詢問SLE病史（狼瘡腎炎、血栓栓塞、CNS併發症），產科病史（子癲前症、胎兒生長遲滯、胎死腹中、先天性心臟傳導阻滯）	
量測血壓	
血液檢查（CBC/DC, serum creatinine, anti-dsDNA, C3, C4, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, lupus anticoagulant, IgG and IgM anticardiolipin Ab, IgG and IgM anti-beta-2-glycoprotein-1 Ab）	
尿液檢查（urine protein-creatinine ratio, urine analysis）	
會診風濕免疫科醫師共同照護	
懷孕12週開始服用低劑量阿斯匹靈預防子癲前症	1B
活動性紅斑性狼瘡建議使用羥氯奎寧（hydroxychloroquine, HCQ）	1B
穩定性（quiescent）SLE共同醫病決策是否使用羥氯奎寧	2B
有抗磷脂抗體但無抗磷脂抗體症候群的患者使用低劑量阿斯匹靈（low dose aspirin）	
抗磷脂抗體症候群有血栓病史的患者使用治療性肝素，包含傳統肝素（unfractionated heparin, UFH）及低分子量肝素（low-molecular-weight heparin, LMWH）	1B
抗磷脂抗體症候群無血栓病史的患者使用預防性肝素加上低劑量阿斯匹靈	2B
避免長時間（超過48小時）使用非類固醇類抗炎藥物（NSAIDs）	1A

避免使用COX-2抑制劑和全劑量阿斯匹靈（full dose aspirin）	1B
SLE孕婦是胎兒生長遲滯及胎死腹中的高風險族群，自懷孕32週起每週產前胎兒監測，胎兒生長超音波檢查（懷孕28週、32-34週）	1B
當臨床症狀懷疑紅斑性狼瘡復發，可進一步檢測尿液、腎功能、自體抗體、補體、全血球計數	2C
貧血、血小板或白血球過低病史: 定期CBC/DC檢查	
腎炎病史: 定期serum creatinine, urine protein-creatinine ratio, urine analysis檢查	
孕婦即使抗SSA/SSB抗體陽性，也不需要例行系列胎兒心臟超音波檢查是否有心律不整	1B
不建議使用類固醇治療抗SSA/SSB抗體陽性導致的胎兒心律不整，因未證實療效，且已知藥物對孕婦及胎兒存在風險	1C
產前監測: 懷孕32週後至分娩（無併發症SLE）; 個別化（有併發症SLE: 活動性狼瘡腎炎、狼瘡近期復發、aPL抗體並曾經流產、SSA/SSB抗體或血栓）	
分娩時機: 懷孕39-40週，如有子癲前症、胎兒生長遲滯或有其他共病（抗磷脂症候群、慢性高血壓、腎臟病或活動性SLE）則提早生產	
長期使用類固醇，剖腹產必須用Stress-dose steroid; 陰道產則個別化使用	

產後	Grade
若服用致畸胎藥物及懷孕對母親造成高風險，依照CDC建議方式避孕	
使用抗凝劑者，levonorgestrel IUD可減少月經量	
長期服用類固醇不宜優先使用etonogestrel implant、depot medroxyprogesterone acetate（DMPA）	
aPL抗體或曾經血栓不宜使用含雌激素避孕藥	1B
恢復使用NSAID緩解輕微關節疼痛。使用低分子量肝素到產後六周，如需長期使用抗凝劑，肝素轉換成Warfarin	

哺餵母乳安全用藥: NSAIDS、羥氯奎寧、皮質類固醇

### 結論

SLE為慢性、影響多重器官的自體免疫疾病，提高孕婦、胎兒以及產科的併發症。備孕到產後皆需要跨醫療團隊評估與全面性照護，調整使用懷孕安全的藥物，建議適當的懷孕時機，全程監控疾病復發與孕產兒併發症。產後使用適當的避孕措施。

### 參考文獻

1. Silver R, Craigo S, Porter F, Osmundson SS, Kuller JA, Norton ME. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #64: Systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* Mar 2023;228(3):B41-b60. doi:10.1016/j.ajog.2022.09.001
2. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum.* Feb 2005;52(2):514-21. doi:10.1002/art.20864
3. Gladman DD, Tandon A, Ibañez D, Urowitz MB. The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications. *J Rheumatol.* Apr 2010;37(4):754-8. doi:10.3899/jrheum.090872
4. Saavedra MA, Cruz-Reyes C, Vera-Lastra O, et al. Impact of previous lupus nephritis on maternal and fetal outcomes during pregnancy. *Clin Rheumatol.* May 2012;31(5):813-9. doi:10.1007/s10067-012-1941-4
5. Crisafulli F, Andreoli L, Zucchi D, et al. Variations of C3 and C4 Before and During Pregnancy in Systemic Lupus Erythematosus: Association With Disease Flares and Obstetric Outcomes. *J Rheumatol.* Oct 2023;50(10):1296-1301. doi:10.3899/jrheum.2022-1135
6. Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* Aug 2008;199(2):127.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2008.03.012
7. Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol.* Jun 2005;192(6):1897-904. doi:10.1016/j.ajog.2005.02.063
8. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama.* Sep 28 2021;326(12):1186-1191. doi:10.1001/jama.2021.14781
9. Zahid S, Mohamed MS, Wassif H, Nazir NT, Khan SS, Michos ED. Analysis of Cardiovascular Complications During Delivery Admissions Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus, 2004-2019. *JAMA Netw Open.* Nov 1 2022;5(11):e2243388. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.43388
10. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* Nov 2010;5(11):2060-8. doi:10.2215/cjn.00240110
11. Wagner SJ, Craici I, Reed D, et al. Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus.* Apr 2009;18(4):342-7. doi:10.1177/0961203308097575
12. Yasmeeen S, Wilkins EE, Field NT, Sheikh RA, Gilbert WM. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med.* Apr 2001;10(2):91-6. doi:10.1080/714904302
13. Brucato A, Frassi M, Franceschini F, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum.* Aug

- 2001;44(8):1832-5. doi:10.1002/1529-0131(200108)44:8<1832::Aid-art320>3.0.Co;2-c
14. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol.* Apr 2020;72(4):529-556. doi:10.1002/art.41191
  15. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis.* Jan 2020;79(1):3-18. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216114
  16. Lockshin MD, Sammaritano LR. Lupus pregnancy. *Autoimmunity.* Feb 2003;36(1):33-40. doi:10.1080/0891693031000067313
  17. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum.* Nov 2006;54(11):3640-7. doi:10.1002/art.22159
  18. Eudy AM, Siega-Riz AM, Engel SM, et al. Effect of pregnancy on disease flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* Jun 2018;77(6):855-860. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212535
  19. Huybrechts KF, Bateman BT, Zhu Y, et al. Hydroxychloroquine early in pregnancy and risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* Mar 2021;224(3):290.e1-290.e22. doi:10.1016/j.ajog.2020.09.007
  20. Daniel S, Matok I, Gorodischer R, et al. Major malformations following exposure to nonsteroidal antiinflammatory drugs during the first trimester of pregnancy. *J Rheumatol.* Nov 2012;39(11):2163-9. doi:10.3899/jrheum.120453
  21. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. *Bjog.* Jul 2013;120(8):948-59. doi:10.1111/1471-0528.12192
  22. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother.* May 2006;40(5):824-9. doi:10.1345/aph.1G428
  23. Beitins IZ, Bayard F, Ances IG, Kowarski A, Migeon CJ. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. *J Pediatr.* Nov 1972;81(5):936-45. doi:10.1016/s0022-3476(72)80547-x
  24. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology.* Dec 2000;62(6):385-92. doi:10.1002/1096-9926(200012)62:6<385::Aid-tera5>3.0.Co;2-z
  25. Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *Cmaj.* Apr 19 2011;183(7):796-804. doi:10.1503/cmaj.101063
  26. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):209. doi:10.1186/ar1957
  27. Ichinose K, Sato S, Kitajima Y, et al. The efficacy of adjunct tacrolimus treatment in pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* Jul 2018;27(8):1312-1320. doi:10.1177/0961203318770536
  28. Johns DG, Rutherford LD, Leighton PC, Vogel CL. Secretion of methotrexate into human milk. *Am J Obstet Gynecol.* Apr 1 1972;112(7):978-80. doi:10.1016/0002-9378(72)90824-1





## 2023年9、10月文獻選讀

台北馬偕紀念醫院婦產部高危險妊娠學科 高子翔醫師/陳宜雍醫師

**Effect of intrapartum epidural analgesia on rate of emergency delivery for presumed fetal compromise: nationwide registry-based cohort study**

*Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023 Nov;62(5):668-674

PMID: 37448203 DOI: 10.1002/uog.26309

本研究旨在評估產婦接受硬膜外麻醉後，因胎兒窘迫造成須接受緊急生產的風險，並且與接受其他替代麻醉方式組別及無接受麻醉組別相比，評估緊急生產的比例是否與胎盤灌注降低成反比。

這是一項回朔性世代研究，針對在2014年至2018年間於荷蘭分娩登記的產婦，週數侷限在36+0到42+0周孕期總數有629,951例單胞胎懷孕，其中包括120,426例接受硬膜外麻醉、86,957例接受替代性麻醉方式和422,568例在產中期間未使用麻醉或鎮痛藥物。在接受硬膜外麻醉的產婦中有13.2%因懷疑胎兒窘迫而進行了緊急生產，相比未使用鎮痛與麻醉的組別中有4.1%接受了緊急生產 (relative risk: 3.23 ; 95% CI: 3.16–3.31)，相比接受替代性麻醉方式的組別中有7.0%接受了緊急生產 (relative risk: 1.72; 95% CI: 1.67-1.77)。排除掉出生體重的影響，與初產婦 (relative risk: 1.88; 95% CI: 1.84–1.94)相比，接受硬膜外麻醉後懷疑胎兒窘迫的相對風險在經產婦組別中更高(adjusted relative risk: 2.15; 95% CI:

2.04–2.27)。將初產婦與經產婦分開比較，硬膜外麻醉的效應以出生體重百分位的分組中均受到顯著影響 (interaction P-value, <0.001 for nulliparous and 0.004 for parous women)。在出生體重<5th百分位的情況下，接受硬膜外麻醉後的緊急生產的比例最高 (25.2% of nulliparous and 16.6% of parous women)，緊急生產的比例隨著出生體重百分位增加而下降，直到第91-95百分位 (11.8% of nulliparous and 7.2% of parous women)。

本篇研究的結論：與未使用鎮痛麻醉及使用替代麻醉方式的組別相比，接受硬膜外麻醉產婦生產過程中，有較高因懷疑胎兒窘迫而進行緊急生產的風險。而因懷疑胎兒窘迫進行緊急生產的風險在最低出生體重百分位組別中最高。此研究支持了因胎盤功能降低加劇了硬膜外麻醉的負面效果的假說，因此有較高胎兒窘迫風險的產婦應考慮接受替代的鎮痛或其他麻醉方式。

**Effect of maternal hyperoxygenation on neonatal outcomes among women in labour with pathological cardiotocography: an open-label randomized controlled trial**

*Am J Obstet Gynecol.* 2023 Sep 29:S0002-9378(23)00722-6

PMID: 37778675 DOI: 10.1016/j.ajog.2023.09.093

高濃度氧氣治療被認為能夠改善生產過程中懷疑胎心率不佳的狀態。然而，高濃度氧氣治療對於生產過程中合併病理性胎心率的新生兒預後的影響仍有待研究。本研究旨在比較給予不同濃度(fractional inspiration of oxygen, 80% vs. 40%)的氧氣治療對於生產過程中合併病理性胎心音新生兒的預後影響。

這是一項隨機分組的臨床試驗，針對在第一產程活動期（子宮頸擴張  $\geq 6$ 公分）且合併病理性胎心率的足月單胞胎產婦進行研究。病理性胎心率的定義是依據2015年國際婦產科學會(International Federation of Gynecology and Obstetrics)的指南。該學會根據心跳速率、變異性和減速將胎心音分為三類（正常、懷疑異常和病理性）。

高濃度氧氣組（80%的氧氣）透過非再呼吸性面罩(non-rebreathing mask)接受10升/分的氧氣，而普通濃度氧氣組（40%的氧氣）利用簡單式面罩(simple mask)接受6升/分的氧氣。氧氣會一直持續給予直到臍帶剪斷。主要結果指標是5分鐘阿帕嘉評分(Apgar score)。次要結果指標包括新生兒入住加護病房的比例、臍帶血氣參數、臍帶血中甲基丙二醛(methyl malondialdehyde)和分娩方式等。

本研究總共分析了148名具有病理性胎率的產婦（高濃度氧氣組與普通濃度氧氣組各74名）。受試者基本資料、產科資料及合併症在兩組中無顯著差異。5分鐘阿帕嘉評分的中位數在高濃度氧氣組和普通濃度氧氣組皆為9分（ $P = 0.12$ ）。此外，新生兒入住加護病房的比例（9.5%與12.2%； $P = 0.6$ ）和需要正壓呼吸器的比例（6.8%與8.1%； $P = 0.75$ ）均無顯著差異。在臍帶血氣參數方面，高濃度氧氣有顯著較高的臍靜脈鹼基缺乏及臍動脈的乳酸數值。接受高濃度氧氣治療對比接受普通濃度氧氣的產婦有達顯著意義的較低剖腹產率（4.1% [3/74]與25.7% [19/74],  $P = 0.00$ ）。此外，高濃度氧氣組臍靜脈中的甲基丙二醛顯著低於普通氧氣濃度組（ $8.28 \pm 4.65$  mmol/L與 $13.44 \pm 8.34$  mmol/L,  $P = 0.00$ ）。

本篇研究的結論：高濃度氧氣治療並未能改善合併病理性胎心音的新生兒阿帕嘉評分。此外，對於新生兒入住加護病房的比例與臍帶血氣參數亦未達顯著差異。因此，本試驗結果顯示，在合併病理性胎心音及正常血氧濃度的產婦中，給予高濃度氧氣治療對於新生兒預後並沒有益處。

Effect of mode of delivery on perinatal outcome in severe preterm birth: systematic review and meta-analysis

Ultrasound Obstet Gynecol. 2023 Oct;62(4):471-485

PMID: 37128165 DOI: 10.1002/uog.26241

本研究旨在比較分娩方式對於32週前的早產兒預後的影響。本研究搜尋MEDLINE、Scopus、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、the ClinicalTrials.gov registry、gray literature sources等文獻來源，涵蓋2000年以後的隨機及非隨機分組對於周產期照護的臨床研究。收案對象為沒有染色體異常及重大先天缺陷的單胞胎接受陰道生產或剖腹生產。主要指標結果為新生兒死亡(定義為出生後28天內的死亡)及存活至出院的比例。次要指標結果為其他不良周產期事件並針對28週前、28至32週及分娩時胎位進行次分組分析。

本研究共納入27篇回顧性研究（22,887名新生兒），這些研究均侷限於單胎胎的個案。在28週前出生不論任何胎位接受陰道分娩，顯著增加新生兒死亡風險（ $n = 1496$ ；OR: 1.87, 95%CI: 1.05-3.35； $I^2 = 65\%$ ，非常低的證據等級），其中以臀位接受陰道分娩的胎兒亦有顯著新生兒死亡風險（ $n = 733$ ；OR: 3.55, 95%CI: 2.42-5.21； $I^2 = 21\%$ ，中等的證據等級）。在28週前以臀位生產的胎兒中，存活至出院的機率亦顯著降低（ $n = 646$ ；OR: 0.36, 95%CI: 0.24-0.54； $I^2 = 21\%$ ，低證據等級）。在28至32週間臀位的胎兒中，陰道分娩增加了週產期死亡的機率（ $n = 1581$ ；OR: 3.06, 95%CI: 1.47-6.35； $I^2 = 0\%$ ，高證據等級）。在24至32週間胎兒中，非頭位的胎兒接受陰道分娩顯著降低了存活至出院的機率（ $n = 1030$ ；OR: 0.28, 95%CI: 0.19-0.40； $I^2 = 0\%$ ，中等證據等級）。在任何妊娠周數的頭位胎兒中，分娩方式對死亡率沒有顯著影響。

本篇研究的結論：這項系統性回顧及綜合分析顯示，嚴重早產胎兒合併臀位接受陰道分娩會顯著增加新生兒及周產期死亡風險，然而對頭位胎兒則沒有影響。

Third-trimester fetoscopic ablation therapy for types II and III vasa previa



Am J Obstet Gynecol. 2024 Jan;230(1):87.e1-87.e9

PMID: 37741533 DOI: 10.1016/j.ajog.2023.09.015

前置血管是指未受胎膜保護的胎兒血管穿過子宮頸附近位置的狀況。第一型前置血管源帆狀植入胎盤根部(velamentous cord root)，而第二型和第三型則源於相同胎盤的附加葉片(accessory lobe)或遠端葉片(distal lobe)。對於第二型和第三型前置血管，胎兒鏡雷射手術是一種新的治療選擇，其好處包括可以手術處理前置血管、減少住院時間以及有機會接受足月陰道分娩。在妊娠31至33週接受胎兒鏡手術可以減輕其風險。本研究旨在評估第二型和第三型前置血管在第三孕期透過胎兒鏡雷射手術治療的可行性及預後。

這是一項針對在2006年至2022年間在單一中心進行的妊娠大於31週合併第二型和第三型前置血管的單胞胎接受胎兒鏡雷射手術治療的回溯性研究。對於孕婦及新生兒預後進行評估。84名因前置血管而轉診的患者中，排除有禁忌症不適合以及未接受胎兒鏡雷射手術者，共有20名患者納入試驗。胎兒鏡雷射手術的平均妊娠週數為 $32.0 \pm 0.6$ 週，總手術時間為 $62.1 \pm 19.6$ 分鐘，沒有任何手術中併發症。所有患者的前置血管均成功栓塞(其中1例需要第二次手術)。所有患者隨後均接受門診追蹤。分娩的平均孕齡為 $37.2 \pm 1.8$ 週，平均出生體重為 $2795 \pm 465$ 克，70%接受了陰道分娩。有3例新生兒入住新生兒加護病房：(1例因呼吸窘迫症候群而入院，2例因高膽紅素血症需要光療而入院)。沒有新生兒輸血、腦內出血、敗血症、開放性動脈導管或死亡的情況。

本篇研究的結論：在妊娠31至33週對第二及第三型前置血管進行胎兒鏡雷射手術在技術上是可行的，而且預後良好。

Gestational diabetes mellitus and adverse maternal and perinatal outcomes in twin and singleton pregnancies: a systematic review and meta-analysis

Am J Obstet Gynecol. 2023 Aug 17:S0002-9378(23)00545-8

PMID: 37595821 DOI: 10.1016/j.ajog.2023.08.011

本研究旨在評估合併妊娠糖尿病的單胞胎和雙胞胎產婦，與對照組(無妊娠糖尿病的產婦)之間，母體及周產期併發症的風險比較。

這是一項系統性回顧及綜合分析研究，使用MEDLINE、Embase和Cochrane進行文獻檢索並收入從1980年1月至2023年5月，其中包含探討合併妊娠糖尿病的單胞胎和雙胞胎產婦，與對照組(無妊娠糖尿病的產婦)之間，母體及周產期併發症的比較的觀察性研究。

本研究收錄了85個單胞胎妊娠和27個雙胞胎妊娠的研究。在單胞胎妊娠合併妊娠糖尿病的產婦中與對照組相比，在妊娠高血壓疾病(relative risk: 1.85, 95% CI: 1.69-2.01)、催產(relative risk: 1.36; 95% CI: 1.05-1.77)、剖腹生產(relative risk: 1.31, 95% CI: 1.24-1.38)、大於胎齡新生兒(relative risk: 1.61, 95% CI: 1.46-1.77)、早產(relative risk: 1.36, 95% CI: 1.27-1.46)和入住新生兒加護病房(relative risk: 1.43, 95% CI: 1.38-1.49)的風險增加。在雙胞胎懷孕合併妊娠糖尿病的產婦中與對照組相比，妊娠高血壓疾病(relative risk: 1.69, 95% CI: 1.51-1.90)、剖腹生產(relative risk: 1.10, 95% CI 1.06-1.13)、大於胎齡新生兒(relative risk: 1.29, 95% CI: 1.03-1.60)、早產(relative risk: 1.19; 95% CI: 1.07-1.32)和入住新生兒加護病房(relative risk: 1.20, 95% CI: 1.09-1.32)的風險增加，並減少小於胎齡新生兒(relative risk: 0.89, 95% CI: 0.81-0.97)和新生兒死亡的風險(relative risk: 0.50, 95% CI: 0.39-0.65)。比較單胞胎懷孕和雙胞胎懷孕之間的相對風險，有充分的證據顯示，與單胞胎懷孕相比，雙胞胎懷孕剖腹產的相對風險較低( $P = .003$ )，並且新生兒加護病房住院率( $P = .005$ )、胎死腹中( $P = .002$ )和新生兒死亡( $P = .001$ )的相對風險亦較低。

本篇研究結論：在單胞胎和雙胞胎懷孕中，妊娠糖尿病與不良母體與周產期預後的風險增加有關。與單胞胎相比，在雙胞胎懷孕中，妊娠糖尿病對一些不良周產期預後可能有較輕微的影響並且可能有較低的新生兒死亡率。

Early Metformin in Gestational Diabetes: A Randomized Clinical Trial



JAMA. 2023 Oct 24;330(16):1547-1556

PMID: 37786390 DOI: 10.1001/  
jama.2023.19869

妊娠糖尿病是懷孕中常見的併發症，其最適切處置方式尚不確定。本研究旨在檢驗早期使用Metformin是否能減少胰島素使用或改善妊娠32週和38週時的空腹血糖。

本試驗是在愛爾蘭的2個中心進行的雙盲、安慰劑對照試驗（一家三級醫院和一家較小的區域醫院）。受試者收入自2017年6月至2022年9月間，並追蹤至產後12週。參與者包含510名(535次懷孕)依據2013年世界衛生組織標準診斷的妊娠糖尿病受試者。隨後以1:1的比例隨機分配至安慰劑組或Metformin組（最大劑量2500毫克），並同時加入常規孕期照護。主要指標結果包含使用胰島素的比率或空腹血糖於32或38周達到5.1 mmol/L以上。

在510名受試者（平均年齡34.3歲）中，共有535次懷孕進行了隨機分配。主要指標結

果在兩組之間並無顯著差異，Metformin組中有150例懷孕（56.8%），安慰劑組中有167例懷孕（63.7%）（between-group difference: -6.9%, 95% CI:-15.1% to 1.4% ; relative risk: 0.89, 95% CI:0.78-1.02, P = .13）。在6個預定的次要母體預後中，使用Metformin對於開始使用胰島素的時間、產婦回報的血糖控制指數和懷孕中體重增加的數值有較佳的結果。次要新生兒結果因組別而異，Metformin組中的新生兒較小（平均出生體重較低，體重大於4千克的比率較低，大於90%百分位數的比率較低，身長較短），而在入住新生兒加護病房、需要呼吸支持的呼吸窘迫、需要照光治療的黃疸、重大先天異常、新生兒低血糖或5分鐘Apgar評分低於7的比例上並無顯著差異。

本篇研究的結論：早期使用Metformin對於使用胰島素的或是空腹血糖於32和38周達到5.1 mmol/L以上的比例並未優於安慰劑。而Metformin對於次要預後的影響可能需要更大型的臨床試驗數據支持。



## 2023年11、12月文獻選讀

禾馨民權婦幼診所副院長 陳志堯

妊娠期間對於醫師與孕產婦最大的內科挑戰，莫過於是子癩前症了。根據醫學統計，子癩前症的發生率在台灣約2%，在歐美則是約5%。而子癩前症的患者當中10~20%會演變成救命症候群（HELLP syndrome，此症約佔懷孕婦女0.5~0.9%）。此症在預測、診斷與治療上都相當複雜，但近20年國內外醫界大量投入這個領域研究也取得了可觀的進步。

HELLP syndrome at <23 weeks' gestation: a systematic literature review

Am J Obstet Gynecol. 2023 Nov;229(5):502-515.e10

PMID: 37150281 DOI: 10.1016/  
j.ajog.2023.04.046

本期醫學期刊選讀是American Journal of

Obstetrics and Gynecology關於子癩前症的相關研究，此篇是針對第二孕期早發型（<23週）HELLP syndrome的systemic review。以下為讀者摘要的分析內容：

HELLP 這個字由三個臨床現象所組成，Hemolysis（溶血現象），Elevated liver enzymes（肝功能指數上升）以及 Low Platelets（血小板低下）。它是在1982年由Dr. Weinstein 在AJOG所發表，屬於preeclampsia的嚴重表現。於2020年ACOG將HELLP的診斷條件定義為：lactate dehydrogenase（LDH） $\geq 600$  IU/L，AST/ALT 上升超過正常值2倍以上，以及platelet count  $< 100 \times 10^9/L$ 。另外，合併周邊血液抹片呈現 schistocytes/echinocytes, low haptoglobin（25 mg/dL），以及elevated bilirubin（1.2 mg/dL）。其實HELLP syndrome 臨床表徵非常多變化，甚至有15%以上的病患未出現hypertension及proteinuria，而孕婦的死亡率在幾篇文章中都提及高達24%。HELLP syndrome 68% 發生在第三孕期27~37週，甚至25%發生在產後。然而，針對發生在第二孕期後23週以前的案例不多，因而所知有限。

這篇文章經由網路醫療期刊搜尋（PubMed, Ovid MEDLINE...等），最後符合條件的有41篇為case reports及5篇case series，總數有58個案例的資料可供分析。患者最常見的臨床症狀依序是腹痛（78%）、高血壓（65%）、噁心嘔吐（36%）、頭痛（29%）以及水腫（18%）；檢驗數據異常的部分為LDH $\geq 600$  IU/L（68%）、ALT/AST上升（94%）及血小板低下（93%）。病患的併發症則多集中於肝臟（23%）、中樞神經系統（20%）以及呼吸系統（20%）。

孕婦與胎兒的預後並不是很好，其中63%於診斷時終止妊娠（36/57），21位繼續懷孕的孕婦有48%所懷胎兒早期死亡（<20週），20週以後stillbirth佔28%，新生兒死亡10%。最後只有3位成功活產存活，周產期的死亡率高達73%。案例中有一位母親死亡（2%），29位（29/55）有分析抗磷脂質症候群（antiphospholipid syndrome, APLS）的患者其中有14位確診（14/29，48%）。

綜觀而言，這篇針對23週前早期發生的HELLP syndrome有幾項重點值得我們注意：

1. 早發型HELLP syndrome的臨床症狀與第三孕期時發生的症狀類似，尤其是有16%的患者未出現hypertension的現象。
2. 早發型HELLP syndrome常常造成母體危及生命的嚴重併發症，其中多集中於肝臟（如：肝臟破裂、囊膜下出血subcapsular hematoma或肝臟梗塞），中樞神經系統與呼吸系統；而胎兒的死亡率遠高於第三孕期診斷的案例（本篇73%，比較其他第三孕期的數據7.4~34%）。
3. 肝臟梗塞（hepatic infarction）在HELLP syndrome患者中不算常見的併發症，然而卻常出現在同時患有APLS的孕婦身上（本篇案例86%APLS併發hepatic infarction）。
4. 研究案例中鮮少出現嚴重腎臟後遺症，即便是孕期出現腎功能受損，絕大多數在產後都逐漸恢復。
5. 雖然本篇案例數不多，針對復發型HELLP syndrome的統計數字或許不夠準確（27%，3/11）。另一篇案例數為512患有HELLP syndrome的孕婦，有7.2%在接下來的懷孕復發。
6. 當發生early-onset HELLP syndrome時建議幫孕婦檢測APLS相關檢測，一旦確診APLS則建議下次再懷孕時要給予預防性anticoagulation治療。作者同時提醒在他們systemic review中有9%合併 molar pregnancy，所以確診early-onset HELLP syndrome後必須以超音波仔細檢查。
7. 罹患HELLP syndrome的孕婦往往經歷身心的創傷，也有很高的比例經歷失去孩子的悲傷，因此創傷後症候群的預防與心理輔導是必要的。

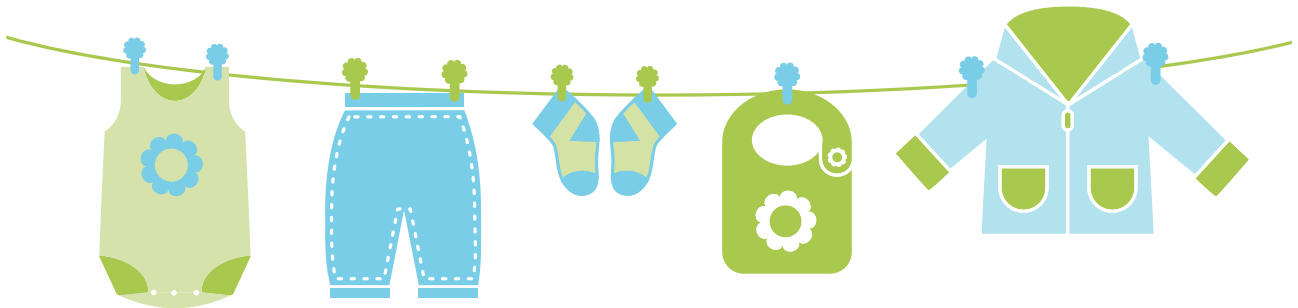
本文的最後，筆者分享一個自己的病例：32歲女性，G1P0，懷孕18週時首次來院檢查的原因是，在宜蘭某大型醫院產檢時發現中唐檢測的神經管缺損風險升高，因此來尋求第二意見。門診時發現孕婦血壓為152/103 mmhg，而超音波顯示胎兒週數大小與神經管皆正常。然而，一週後胎兒明顯水腫並且已經IUGR，於是進行termination。5個月後再次懷孕便於本院產檢（G2P0SA1），而孕期開始就出現高血壓的現象，13週初唐顯示子癩前症與胎兒生長遲滯的風險高，於是建議服用aspirin與降血壓藥。然而到了24~28週時胎兒的成長

速度遲緩（603=>934gm），於是28週開始施打Clexane 6000U/day，28週與30週的sFit1/PIGF追蹤值分別為438與799持續上升。此期間雖然加強血壓藥物劑量，但是血壓仍然高達Left 161/122與Right 168/118 mmHg，肝功能AST微幅上升至47U/L，BUN 33mg/dL與Creatinine 1.4 mg/dL，血小板則明顯下降至103 X 109/L，臨床上無明顯水腫與蛋白尿，胎兒的Umb A.與MCA的flow仍在合理範圍。由於胎兒生長遲滯與血壓過高，經診斷高度可能HELLP syndrome，因此於31+4週時進行剖腹產生下女嬰1067gm。此女嬰目前4歲發育正常。

患者於剖腹產一年後再次懷孕（G3P1SA1），因為前兩胎的疾病史，於此次懷孕之前已經會診免疫風濕科針對自體免疫疾病與凝血疾病進行檢測，結果顯示Protein S過低及疑似APLS，因此於懷孕初期即給予Clexane、阿斯匹林與降血壓藥物。第三胎的孕程遠比第二胎順利，原本預計約37週剖腹，然而，於原訂剖腹日期前一週突然大量出血，

經宜蘭當地醫院診斷為胎盤剝離進行緊急剖腹產，平安生下2050g女嬰，目前2歲發育正常。由於產後被診斷為慢性高血壓，所以她持續接受藥物治療。令人驚奇的是，她2023年7月再次懷孕（G4P2SA1），目前已經16週，胎兒的發育、羊水，以及胎盤狀況皆正常。她也持續接受免疫風濕科與降血壓的治療，身體狀況目前良好。

這位孕婦第一胎的時候可能就是因為APLS引發非典型HELLP（臨床上病人本身沒有水腫，但是有重度高血壓），因此胎兒在16週就IUFD；在第二胎懷孕時雖然第一孕期狀況還好，但是到了第二孕期末病情便急轉直下而且胎兒發育遲緩，雖然緊急使用Clexane仍然只能多維持約4週，最後於31週剖腹；第三胎懷孕前已經被診斷出APLS並且給予治療，雖然孕程順利一些，但是仍然發生胎盤剝離。目前是第四胎，盼望藉由持續APLS的治療，加上孕婦本身多次懷孕後免疫適應性已經大幅改善下，這一胎的預後更好！



## 活動公告

月	日	活動名稱	地點
1	25(四)	高危險妊娠照護教育訓練課程合辦	雲林台大分院
3	23(六)	高危險妊娠照護教育訓練直播課程	直播課程
10		專科醫師甄審	
12	1(日)	第19屆第1次年會暨學術研討會	台北張榮發國際會議中心





## 周專會員-通訊教育答題

2023年12月號（周專積分5分）

會員編號： / 姓名：

- ( ) 1. 下列有關孕產期巨細胞病毒感染，何者最不正確？
- (A) 巨細胞病毒 (Cytomegalovirus, CMV) 是一種無所不在的DNA疱疹病毒
  - (B) 孕期感染CMV的孕婦若無症狀，胎兒就不會受到CMV影響
  - (C) 孕期CMV感染的嚴重度，主要是和宿主的免疫系統是否完好有關
  - (D) 巨細胞病毒在初次感染後會以不活化的狀態潛伏於宿主細胞內，待未來再度活化並產生新的病毒
- ( ) 2. 下列何者為胎兒感染CMV時超音波的可能發現？
- (A) 側腦室擴大，且合併側腦室旁有鈣化點
  - (B) 腸道回音增強 (Hyperechogenic fetal bowel)
  - (C) 胎兒水腫
  - (D) 以上皆正確
- ( ) 3. 下列有關懷孕與全身性紅斑性狼瘡 (SLE) 的敘述，何者最不恰當？
- (A) 懷孕初期須詢問病史，測量血壓，了解SLE控制情形
  - (B) 孕期中會診風濕免疫科醫師共同照護
  - (C) 懷孕合併SLE並非子癩前症高風險群，不建議使用阿斯匹靈預防
  - (D) 當臨床症狀懷疑SLE復發，可進一步檢測尿液、腎功能、自體抗體、補體、全血球計數。
- ( ) 4. 下列有關胎便性腹膜炎 (Meconium peritonitis) 的敘述，何者正確？
- (A) 是一種無菌化學性腹膜炎，由於子宮內胎兒腸穿孔，導致胎糞滲漏到腹膜腔所引起
  - (B) 可能誘發原因包括腸道扭結、腸套疊、腸道閉鎖、腸道狹窄、梅克爾憩室、先天性巨結腸症等
  - (C) 胎便性腹膜炎的患者產前檢查若有胎便假性囊腫，需剖腹探查機率極高。
  - (D) 以上皆正確。
- ( ) 5. 下列何者「並非」胎便性腹膜炎的常見超音波發現？
- (A) 心室中膈缺損
  - (B) 腹腔內散佈鈣化
  - (C) 胎兒腹水
  - (D) 胎便假性囊腫

\* 傳真作答：Fax: 02-23814234

\* 郵寄作答：100台北市中正區常德街一號景福館4樓411

\* 線上作答：請登入學會網站→會訊→線上通訊教育，以節省時間 (網址<https://www.tsop.org.tw/>)

2023 09號 通訊教育答案  
1.(B) 2.(D) 3.(C) 4.(D) 5.(D)



寄件人：

□□□-□□□

市  
縣

鄉鎮  
市區

路 段 巷 弄 號 樓

印刷品

1 0 0 - 2 2 9

台北市常德街一號景福館4樓411

台灣周產期醫學會