



# 台灣周產期醫學會會訊

TAIWAN SOCIETY OF PERINATOLOGY

發行人：陳治平

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2樓203室

秘書長：詹德富

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：蘇河仰、郭昱伶

學會傳真：(02)2381-4234

E-mail:[tsop23816198@gmail.com](mailto:tsop23816198@gmail.com)

2017年12月 / 第227期

## 目錄

理事長的話

1

壹

懷孕合併羊水過多之原因、診斷及治療

2,3,4,5

貳

懷孕期間疫苗施打問題之探討

6,7

秘書長的話&公告

8

## 理事長的話

各位會員前輩、朋友：大家好！

欣逢歲末，首先預祝各位會員新年快樂！新年工作愉快！

根據Roberto Romero等人在Am J Obstet Gynecol 2017;217:282-302的一篇review 報告，metformin為原始被用來治療糖尿病藥物，目前已更廣泛被用於治療妊娠糖尿病，卵巢多囊性症候群，甚至肥胖，或妊娠時避免胎兒過大。Metformin分子量為129 Daltons，很輕易可以通過胎盤。最近隨機臨床試驗結果顯示在妊娠早期開始使用metformin並不會減少妊娠時胎兒過大機率，卻可以減少子癲前症發生的機率。Metformin亦較insulin更有效降低妊娠糖尿病人的體重增加。它的作用機轉包括metformin可以減少soluble vascular endothelial growth factor receptor-1和soluble endoglin產生，改善血管內皮細胞功能，減少血管內皮細胞表現vascular cell adhesion 1，改善細胞代謝和能源穩定，抑制粒線體電子傳遞鏈complex I，減少粒線體傷害。目前metformin對preeclampsia的預防效果，國際間有大型臨床試驗正在進行，相信不久會有更清楚資訊可供臨床參考。以上摘錄一些新臨床觀念發展供大家參考。敬祝大家，平安喜樂！

陳治平



## 幹細胞儲存 建立最高標準

### 業界最多國際醫學認證



國際細胞治療協會FACT認證



美國病理學會CAP認證



贈帶血美國血庫協會AABB認證



贈帶美國血庫協會AABB認證

# 懷孕合併羊水過多之原因，診斷及治療

三軍總醫院 王俊凱醫師 / 蘇河仰醫師

## 一、臨床案例

個案陳小姐是一位38歲懷孕30週的第一胎產婦，沒有高血壓、糖尿病、及自體免疫等等任何內外科疾病，自然懷孕約8週起，於婦產科診所規則接受產前檢查，於32週例行產檢時發現羊水量偏多，轉診至醫學中心進一步檢查。來診後超音波檢查顯示羊水指數AFI (Amniotic Fluid Index) 約26cm，胎兒胎位正常，估計體重符合生長週數，高層次超音波顯示各器官均正常，胎盤位置、大小、質地正常。孕婦18週時接受羊膜穿刺檢查，同時做羊水染色體基因晶片分析檢測(Array Comparative Genomic Hybridization, aCGH)，Non-stress test顯示良好的胎心音變異性，子宮亦無早期收縮現象。請孕婦每週規則回診。於38週又5天因規則陣痛及落紅入院，自然生產，產下一活產男嬰，體重3700公克重，一分鐘及五分鐘的Apgar Score分別為8及9分，住院期間狀況良好，無任何併發症狀，三天後順利出院。

## 二、簡介

羊水過多與各種不良妊娠併發症的風險增加有關，包括早產，胎盤早期剝離和胎兒異常。當子宮體積大於胎齡應有的大小時，臨床上要把羊水過多列入鑑別診斷。使用非侵入性超音波檢查進行診斷。

## 三、發生率

羊水過多的發生率大約1%至2%。發生率受到診斷標準，研究族群，主觀的羊水體積量測以及胎齡(早產，足月妊娠或過期妊娠)而影響。1991年至1997年一家醫院93,332例單胞胎妊娠研究中，有708例在產前超音波檢查中診斷出羊水過多，其中合併輕度、中度和重度疾病比例分別為66%、22%和12%。

## 四、病理學

任何導致胎兒尿量增加或胎兒吞嚥減少的情況均可導致羊水體積(AFV)明顯增加。羊水量反映了液體製造和消耗之間的動態平衡，然而這個調節的機制目前並不完全清楚。在妊娠晚期，羊水生成的主要來源是胎兒排出的尿液和肺部分泌的液體；來自口和鼻的分泌物則影響不大。羊水消耗的主要途徑是胎兒吞嚥和通過膜內途徑的吸收。

## 五、造成羊水過多的可能原因

羊水過多可能與多種胎兒疾病有關，包括：

- 胎兒結構異常
- 胎兒染色體異常(例如，Trisomy 18)
- 高胎兒心輸出量狀態(例如可導致貧血的任何病症)
- 雙胞胎輸血症候群
- 產婦糖尿病
- 胎兒神經肌肉疾病
- 胎兒感染(如細小病毒, parvovirus)
- 胎兒巴特氏症候群(Bartter syndrome)

嚴重羊水過多最常見的原因是胎兒異常(通常與潛在的基因遺傳異常有關)，而母親患有糖尿病或多胎次妊娠等因素，相關性相對較小。某一272例單胞胎妊娠合併羊水過多的研究中，約三分之一與先天性異常有關，四分之一與母親妊娠糖尿病有關；其餘40%被認為是特發性的。出生後，約25%的病例被認為是特發性(idiopathic)異常的疾病。如果排除胎兒結構性異常和母親妊娠糖尿病，儘管Bartter症候群和神經肌肉疾病相當罕見，且感染(TORCH, parvovirus)很少只單獨和羊水過多有關，仍應將胎兒貧血，Bartter症候群，感染和神經肌肉疾病列入鑑別診斷。在一294例單胞胎妊娠合併羊水過多和血清篩檢TORCH和parvovirus B19感染的回顧性觀察性研究中，只有兩名患者檢測到parvovirus感染呈陽性，一名患者有弓漿蟲病(toxoplasmosis)感染。在這些患者中，72%被診斷為特發性羊水過多(idiopathic polyhydramnios)，13%有糖尿病，5%有阻塞性胃腸道病變，0.3%有免疫疾病，1%有染色體或基因的異常。

羊水過多大部分與胎兒器官系統的異常有關。與羊水過多相關的最常見的結構異常是干擾胎兒吞嚥或液體的吸收。吞嚥減少可能是由於原發性胃腸道阻塞(例如十二指腸，食道或小腸閉鎖)，神經肌肉疾病(例如無腦畸形)或次發性胃腸道阻塞。羊水的過量生成牽涉到多種的機制。例如，羊水過多的病例中約70%與先天性中胚層性腎細胞瘤有關，並且約25%會導致早產。增加的羊水可能是由於腎臟高灌注引起的尿液產生增加、腸子受壓迫引起的胃腸道吸收減少或腫瘤分泌的前列腺素導致高鈣血症引起的多尿。

第18對染色體三倍體異常(trisomy 18)常合併有子宮內生長遲滯及羊水過多，其中過多的羊水可能與吞嚥困難或腸道異常有關。Trisomy 21等其他非整倍數體染色體異常也與羊水過多相關。

高胎兒心輸出量可能造成胎兒尿液增加(例如，由於同種異體免疫引起的胎兒貧血、細小病毒感染、胎頭出血、 $\alpha$ -地中海貧血、葡萄糖-6-磷酸酶缺乏繼發的溶血)或者較少見的胎兒Bartter syndrome也可能造成此類狀況。

最常見的產前型Bartter 症候群是罕見的體染色體隱性腎小管病變，與子宮內呈現腎小管低鉀血性鹼中毒有關，會造成胎兒在妊娠24至30週之間產生多尿和隨後的羊水過多，出生後常出現多尿和持續性腎性耗鹽症候群(persistent renal salt wasting)，需要終生治療。產前Bartter 症候群歸因於MAGED2中的突變，其對應到X染色體，負責調控胎兒腎鹽重吸收和維持正常羊水量的平衡。這種X-linked的疾病一般在懷孕早期就會發生嚴重羊水過多(平均約妊娠19至20週)，並常常導致早產(平均約妊娠22至34週)，但腎功能障礙的問題一般在生產後會慢慢自己消退。

患有糖尿病的孕婦合併羊水過多的機制尚不清楚。胎兒高血糖導致多尿症是一種可能的原因，羊水過多通常與高母體糖化血紅蛋白(A1C)和胎兒巨大症(macrosomia)相關。在合併糖尿病的妊娠中，胎兒吞嚥減少或母體和胎兒間的水分運輸失衡是其他可能的機制。

## 六、羊水過多的臨床症狀表現

理學檢查若子宮體積大於妊娠週數時，應將羊水過多列入鑑別診斷。它也可能在一般產檢的超音波檢查中被意外發現。羊水量(AFV)的增加通常無症狀；然而，孕婦可能表現持續的呼吸短促、子宮早期收縮，以及子宮嚴重膨脹時的腹部不適。

大部分特發性(idiopathic)輕度的羊水過多病例會自行緩解。然而，除了與部分形態異常相關之外，羊水過多與以下風險的增加有關：

- 產婦呼吸道妥協(respiratory compromise)
- 早產，羊膜早期破裂(PROM)
- 胎位不正
- 胎兒過大(潛在導致肩難產的風險)
- 臍帶脫垂
- 羊膜破裂時導致的胎盤剝離
- 第二產程的延長
- 產後子宮乏力，收縮不良，這些併發症增加了剖腹生產和新生兒重症的風險。

產婦呼吸道妥協(respiratory compromise)、胎位不正、臍帶脫垂和產後子宮乏力收縮不良與羊水體積(AFV)過多造成的子宮過度膨脹有關。在任何妊娠週數，合併有羊水過多的胎兒死亡率皆高於正常羊水量。與沒有羊水過多的妊娠相比，羊水過多妊娠的周產期死亡率增加了約兩到五倍。即使矯正了一些如先天性異常和妊娠糖尿病等因素，周產期死亡的風險依然較高。某些研究也發現，這些風險隨著羊水過多的嚴重程度而增加。胎兒生長小於妊娠週數合併羊水過多通常有較高的比例有胎兒染色體和結構的異常，此類狀況的預後又特別差。

與羊水過多相關的新生兒併發症包括偏低的Apgar score 評分、新生兒短暫性呼吸急促、新生兒復甦急救、新生兒重症加護病房入院率提高、呼吸機需求的比例增加、黃疸、低血糖和結構異常等。羊水過多也可能與長期後遺症有關。一個回顧性研究比較了134名年齡在4至9歲當時具有羊水過多的兒童，和268例當初具有正常羊水指數的兒童；兩組當時超音波均無異常。與正常的羊水量組相比，羊水過多組的兒童後續有基因異常，神經系統疾病和發育遲緩等比率均較高。

## 七、羊水過多的診斷、評估

羊水過多的診斷是基於超音波檢查下羊水體積(AFV)的增加。這可能是定性的或定量的分析，但通常具有較強的主觀成分。在2014年胎兒成像研討會對於羊水過多有以下共識：

- 最深單一象限羊水深度  $\geq 8$ 公分
- 羊水指數(AFI)  $\geq 24$ 公分

輕度、中度或重度羊水過多的定性分析之後應進行定量測量，如AFI或單一最深象限測量。定量方法是標準化的，即使靈敏度和陽性預測值(PPV)偏低，仍可提供後續檢查比較的標準。臨床上較少使用侵入性的方法來測量羊水體積。如果進行諸如染料稀釋的侵入性方法，羊水過多定義為超過正常胎齡的兩個標準差的AFV。例如在妊娠34週時，AFV > 2200 mL。

一旦診斷羊水過多，應仔細超音波檢查，重點在評估是否有胎兒結構性異常或胎兒水腫。羊水過多的病因可能與液體積累的嚴重程度成正相關。研究發現，具有輕度羊水過多的妊娠中僅有17%確定病因，患有中度或重度羊水過多的妊娠則有91%。另有研究發現，異常的嬰兒中，患有輕度、中度和重度羊水過多的比率分別為8,12和31%。總體而言，80%的異常嬰兒會在產前檢查被診斷出來。最常見的異常包括氣管食管瘻管、心臟間隔缺損和腭裂。雖然不容易察覺，但是膀胱體積的測量可用來評估胎兒尿液的產生。胎兒尿液產生的增加，降低了吞嚥不全引起胎兒異常的可能性。

當發現先天性異常時，應進一步胎兒基因檢查作為後續治療的參考。在沒有異常或生長遲滯的情況下是否需要進一步基因檢查目前並無定論，因為若超音波檢查正常，則患有非整倍數體染色體異常的可能性相對較低。然而，羊水指數(AFI) > 25 cm且超音波檢查正常的族群中，使用微小片段基因分析檢查，約有10%的胎兒有異常，因此建議即使具有正常核型(karyotype)且超音波檢查正常，卻合併有嚴重羊水過多的個案可以進一步染色體分析檢查。例如，22q11.2微小片段缺失與羊水過多有關，而超音波檢查僅可發現發育不全的胸腺。Noonan

syndrome通常與羊水過多以及其他異常有關，超音波不易發現結構上的異常，可以通過基因檢測來診斷。

單絨毛膜的多發性妊娠，若出現羊水過少或羊水過多，臨床上要特別注意是否出現雙胎輸血症候群 (twin-twin transfusion syndrome, TTTS)。

先天性感染可能與母體感染或胎兒異常有關 (例如，胎兒水腫、生長受限、肝脾腫大、側腦室擴大、顱內和腹內鈣化、腹水)。先天性感染 (德國麻疹、巨細胞病毒、弓漿蟲病、梅毒) 不太可能是羊水過多的單一原因，通常會合併有產婦的症狀或是胎兒的異常發現。

## 八、羊水過多的處置

### A.產前胎兒監測 -

在輕度至中度羊水過多時，建議每1至2週進行非壓力性測試 (non-stress test, NST) 和胎兒生理評估 (biophysical profile, BPP) 持續進行至37週，37週後則每週檢查直到分娩。在嚴重的羊水過多時，我們每週進行NST和BPP，直到分娩。

### B.介入治療的時機 -

在未足月的單胞胎妊娠婦女中，嚴重的羊水過多合併症狀 (伴有明顯的母親不適或早產跡象)，可以考慮羊水減積(amnioreduction)。羊水減積(amnioreduction)的目的是緩解母親的不適及延長懷孕週數。目前有兩種方法：羊水減積(amnioreduction) (即通過羊膜穿刺術去抽取大量羊水，也稱為“減壓羊膜穿刺術”) 和母體給前列腺素合成酶抑制劑(prostaglandin synthetase inhibitor)。

32週以下的妊娠：對於小於32週羊水過多合併嚴重症狀的妊娠，建議採用羊水減積(amnioreduction)，接著使用indomethacin治療以維持正常的羊水體積(AFV)。由於早產的風險增加，在施予羊水減積前可以預防性給予類固醇。在indomethacin治療期間，建議每週監測AFV，同時分析indomethacin的劑量對於AFV的變化。如果AFV沒有減少，則劑量逐漸增加到每天最多2-3mg / kg。當觀察到AFV的減少時，可以逐漸減少藥物。32至34週後停止使用indomethacin以避免胎兒動脈導管早期關閉的風險。使用indometracin治療時，如果超過妊娠24週且持續治療時間超過48小時，建議評估胎兒心臟超音波 (fetal echocardiographic evaluation) 及都普勒測速(Doppler velocimetry)。停用indomethacin後，建議每週評估AFV，即使AFV恢復正常，羊水過多也有可能再度復發，故仍需評估NST / BPP。

32週以上的妊娠：對於 32至34週之間羊水過多合併嚴重症狀的妊娠，建議進行羊水減積(amnioreduction)。34週後，若胎兒肺已成熟，可以考慮終止妊娠(deliver)。

大於32週時很少使用indomethacin，只有當潛在的益

處 (避免連續性羊水減積) 大於動脈導管早期關閉和母體副作用的風險時才考慮使用。例如，孕齡在32至34週之間，實施羊水減積後仍存在嚴重症狀的羊水過多，這種情況下可以考慮使用indomethacin。若持續治療時間超過48小時，建議評估胎兒心臟超音波 (fetal echocardiographic evaluation) 及都普勒測速(Doppler velocimetry)。

### C.介入治療 -

#### 1.羊水減積(amnioreduction):

抽掉多少羊水、抽羊水的速度、以及是否需使用安胎藥物或抗生素...等等，目前尚未達成共識。手術部位消毒後，在超音波引導下，置入一個18號針頭，將羊水直接抽吸到容器中。建議一次抽吸不超過2至2.5公升，並且在20分鐘內抽吸體積不要大於1000 mL。當AFI達正常值或當羊膜腔內壓力小於20毫米汞柱時就該停止抽吸。一般不一定需要使用預防性抗生素，安胎藥物也是有子宮早期收縮時才需使用。在羊水減積後，建議每隔一至三個星期監測一次AFV。如果再次出現嚴重的羊水過多，並出現不適症狀，則可以考慮重複羊水減積。約有1%至3%會出現併發症，包括早產、羊膜早期破裂 (PROM)、胎盤早期剝離、羊膜腔內感染和低蛋白血症等。

#### 2.前列腺素合成酶抑制劑(prostaglandin synthetase inhibitors):

母體給前列腺素合成酶抑制劑可以減少妊娠中的羊水體積(AFV)。這些藥物可能刺激胎兒產生精氨酸加壓素(arginine vasopressin)，促進加壓素誘導的腎臟利尿反應(vasopressin-induced renal antidiuretic responses)，減少腎血流量，從而減少胎兒尿量。

#### 3. Indomethacin :

Indomethacin 可用來治療羊水過多。建議一開始每天口服四次，每次25mg的初始劑量，如果兩天或三天後AFV沒有減少，則劑量逐漸增加至每天2~3 mg / kg。當AFV減少時，再逐漸減少劑量。產婦的副作用包括噁心，食道逆流，胃炎和嘔吐，血小板功能障礙也可能發生。心臟血管的生理變化則影響不大。

使用indomethacin時要特別注意胎兒動脈導管的早期關閉。如果懷孕超過24週且持續治療時間超過48小時，建議評估胎兒心臟超音波 (fetal echocardiographic evaluation) 及都普勒測速(Doppler velocimetry)。若發生動脈導管狹窄，超音波可能發現三尖瓣逆流(tricuspid regurgitation)和右心室功能障礙(right ventricular dysfunction)。動脈導管收縮的風險隨著孕齡的增加而增加，在妊娠32週時幾乎達到50%。通常在停藥後24小時內會緩解。

#### 4.Sulindac :

Sulindac是一種非類固醇抗發炎藥物(non-steroid

anti-inflammatory drug)，可減少AFV，且對胎兒動脈導管的收縮作用比indomethacin小。然而，目前沒有sulindac對於治療羊水過多的臨床研究。

## 九、分娩時的處置Management of labor

待產期間要隨時監測胎位，確認沒有胎位不正。過量的羊水使得胎兒有更大的活動空間，因此可能會發生臀位或橫位等胎位不正的狀況。自發性的羊膜破裂可能使子宮內壓力突然減少，造成臍帶脫垂或胎盤剝離的風險增加。

### A.誘導生產(Induction) :

臨床上使用前列腺素(prostaglandins)促使子宮頸成熟(cervical ripening)和催產素(oxytocin)來誘導生產，這些藥物對於羊水過多的產婦而言雖不是絕對禁忌症，但仍要謹慎使用。羊水過多的產婦，發生因產後子宮收縮不良而產後大出血的發生率明顯增加，使用這些藥物可能增加產後出血和羊水栓塞的風險。

### B.生產的時機(Timing of delivery) :

在具有正常NST和BPP的輕度至中度羊水過多妊娠時，建議在39至40週時誘導生產，因為40週後胎兒死亡的風險明顯增加。在嚴重的情況下，建議在37週時誘導生產，以盡量減少羊膜破裂時造成臍帶脫垂或胎盤剝離的風險。若在37週以前出現嚴重羊水過多合併孕婦嚴重不適症狀，可在34週時就進行羊膜穿刺術，如果胎兒肺成熟則可以分娩。

### 參考文獻

- Golan A, Wolman I, Sagi J, et al. Persistence of polyhydramnios during pregnancy—its significance and correlation with maternal and fetal complications. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 37:18.
- Many A, Hill LM, Lazebnik N, Martin JG. The association between polyhydramnios and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1995; 86:389.
- Smith CV, Plambeck RD, Rayburn WF, Albaugh KJ. Relation of mild idiopathic polyhydramnios to perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1992; 79:387.
- Hill LM, Breckle R, Thomas ML, Fries JK. Polyhydramnios: ultrasonically detected prevalence and neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 1987; 69:21.
- Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, et al. Hydramnios: anomaly prevalence and sonographic detection. *Obstet Gynecol* 2002; 100:134.
- Thompson O, Brown R, Gunnarson G, Harrington K. Prevalence of polyhydramnios in the third trimester in a population screened by first and second trimester ultrasonography. *J Perinat Med* 1998; 26:371.
- Biggio JR Jr, Wenstrom KD, Dubard MB, Cliver SP. Hydramnios prediction of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1999; 94:773.
- Pri-Paz S, Khalek N, Fuchs KM, Simpson LL. Maximal amniotic fluid index as a prognostic factor in pregnancies complicated by polyhydramnios. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39:648.
- Harding R, Bocking AD, Sigger JN, Wickham PJ. Composition and volume of fluid swallowed by fetal sheep. *Q J Exp Physiol* 1984; 69:487.
- PRITCHARD JA. DEGLUTITION BY NORMAL AND ANENCEPHALIC FETUSES. *Obstet Gynecol* 1965; 25:289.
- Pritchard JA. Fetal swallowing and amniotic fluid volume. *Obstet Gynecol* 1966; 28:606.
- Abele H, Starz S, Hoopmann M, et al. Idiopathic polyhydramnios and postnatal abnormalities. *Fetal Diagn Ther* 2012; 32:251.
- Dorleijn DM, Cohen-Overbeek TE, Groenendaal F, et al. Idiopathic polyhydramnios and postnatal findings. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22:315.
- Touboul C, Boileau P, Picone O, et al. Outcome of children born out of pregnancies complicated by unexplained polyhydramnios. *BJOG* 2007; 114:489.
- Touboul C, Picone O, Levaillant JM, et al. Clinical application of fetal urine production rate in unexplained polyhydramnios. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34:521.

- Pasquini L, Seravalli V, Sisti G, et al. Prevalence of a positive TORCH and parvovirus B19 screening in pregnancies complicated by polyhydramnios. *Prenat Diagn* 2016; 36:290.
- Ben-Chetrit A, Hochner-Celnikier D, Ron M, Yagel S. Hydramnios in the third trimester of pregnancy: a change in the distribution of accompanying fetal anomalies as a result of early ultrasonographic prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:1344.
- Stoll CG, Alembik Y, Dott B. Study of 156 cases of polyhydramnios and congenital malformations in a series of 118,265 consecutive births. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:586.
- Maymon R, Strauss S, Herman A, et al. The prenatal scan pitfall for the diagnosis of renal mass: case report. *Prenat Diagn* 2004; 24:932.
- Liu YC, Mai YL, Chang CC, et al. The presence of hydrops fetalis in a fetus with congenital mesoblastic nephroma. *Prenat Diagn* 1996; 16:363.
- Sieck UV, Ohlsson A. Fetal polyuria and hydramnios associated with Bartter's syndrome. *Obstet Gynecol* 1984; 63:225.
- Laghmani K, Beck BB, Yang SS, et al. Polyhydramnios, Transient Antenatal Bartter's Syndrome, and MAGED2 Mutations. *N Engl J Med* 2016; 374:1853.
- Vink JY, Poggi SH, Ghidini A, Spong CY. Amniotic fluid index and birth weight: is there a relationship in diabetics with poor glycemic control? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:848.
- Idris N, Wong SF, Thome M, et al. Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36:338.
- Odibo IN, Newville TM, Ounpraseuth ST, et al. Idiopathic polyhydramnios: persistence across gestation and impact on pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 199:175.
- Ross MG, Brace RA. National Institute of Child Health and Development Workshop Participants. National Institute of Child Health and Development Conference summary: amniotic fluid biology--basic and clinical aspects. *J Matern Fetal Med* 2001; 10:2.
- Karahanoğlu E, Ozdemirci S, Esinler D, et al. Intrapartum, postpartum characteristics and early neonatal outcomes of idiopathic polyhydramnios. *J Obstet Gynaecol* 2016; 36:710.
- Wiegand SL, Beamon CJ, Chescheir NC, Stamilio D. Idiopathic Polyhydramnios: Severity and Perinatal Morbidity. *Am J Perinatol* 2016; 33:658.
- Pilliod RA, Page JM, Burwick RM, et al. The risk of fetal death in nonanomalous pregnancies affected by polyhydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:410.e1.
- Magann EF, Chauhan SP, Doherty DA, et al. A review of idiopathic hydramnios and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62:795.
- Maymon E, Ghezzi F, Shoham-Vardi I, et al. Isolated hydramnios at term gestation and the occurrence of peripartum complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 77:157.
- Mazor M, Ghezzi F, Maymon E, et al. Polyhydramnios is an independent risk factor for perinatal mortality and intrapartum morbidity in preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 70:41.
- Panting-Kemp A, Nguyen T, Chang E, et al. Idiopathic polyhydramnios and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1079.
- Erez O, Shoham-Vardi I, Sheiner E, et al. Hydramnios and small for gestational age are independent risk factors for neonatal mortality and maternal morbidity. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271:296.
- Sickler GK, Nyberg DA, Sohaey R, Luthy DA. Polyhydramnios and fetal intrauterine growth restriction: ominous combination. *J Ultrasound Med* 1997; 16:609.
- Yefet E, Daniel-Spiegel E. Outcomes From Polyhydramnios With Normal Ultrasound. *Pediatrics* 2016; 137:e20151948.
- Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, et al. Fetal imaging: executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging workshop. *Obstet Gynecol* 2014; 123:1070.
- Brace RA. Progress toward understanding the regulation of amniotic fluid volume: water and solute fluxes in and through the fetal membranes. *Placenta* 1995; 16:1.
- Magann EF, Chauhan SP, Barrilleaux PS, et al. Amniotic fluid index and single deepest pocket: weak indicators of abnormal amniotic volumes. *Obstet Gynecol* 2000; 96:737.
- Barnhard Y, Bar-Hava I, Divon MY. Is polyhydramnios in an ultrasonographically normal fetus an indication for genetic evaluation? *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1523.
- Chauhan SP, Magann EF, Morrison JC, et al. Ultrasonographic assessment of amniotic fluid does not reflect actual amniotic fluid volume. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:291.
- Lee SM, Jun JK, Lee EJ, et al. Measurement of fetal urine production to differentiate causes of increased amniotic fluid volume. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36:191.
- Allaf B, Dreux S, Schmitz T, et al. Amniotic fluid biochemistry in isolated polyhydramnios: a series of 464 cases. *Prenat Diagn* 2015; 35:1331.
- Lamouroux A, Mousty E, Prodhomme O, et al. [Absent or hypoplastic thymus: A marker for 22q11.2 microdeletion syndrome in case of polyhydramnios]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016; 45:388.
- Boito S, Crovetto F, Ischia B, et al. Prenatal ultrasound factors and genetic disorders in pregnancies complicated by polyhydramnios. *Prenat Diagn* 2016; 36:726.
- Fayyaz H, Rafi J. TORCH screening in polyhydramnios: an observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25:1069.
- Tourne G, Collet F, Varlet MN, et al. [Prenatal Bartter's syndrome. Report of two cases]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003; 32:751.

# 懷孕期間疫苗施打問題之探討

三軍總醫院 傅紹齊醫師 / 蘇河仰醫師

## 一、案例

確診妊娠6週的婦女主訴於4週前，尚不知道懷孕時接受水痘疫苗施打，上網查詢後發現水痘感染會造成胎兒異常，至門診諮詢是否會增加胎兒異常之機會？如果意外施打水痘疫苗可不可以人工流產？如果真的感染水痘還能做什麼治療？

## 二、簡介

孕婦接受疫苗施打除了給予孕婦保護力外，也會經由胎盤及哺乳兩種途徑給予嬰兒被動免疫力；胎兒體內的抗體濃度受會到三種因素影響：

- (一)、抗體的種類：只有IgG抗體能夠穿過胎盤，而其他四種抗體（IgA、IgD、IgE、IgM）則無法穿過胎盤。
- (二)、母親抗體濃度：母親體內濃度越高，胎兒體內抗體濃度也越高。
- (三)、妊娠的週數：在孕程的前半段，胎兒體內的IgG抗體濃度相對較低；於妊娠28至32週時，胎兒體內的抗體濃度約有母親的一半；妊娠36週時胎兒體內抗體濃度大致與母親相同。而母體在接受疫苗接種後約四週後體內抗體濃度會達到最高峰，所以理論上理想的疫苗施打時機應為第3孕程的早期，大致在28到32週之間施打，可以給予胎兒最理想的免疫力。

疫苗大致上可以分成類毒素、不活化疫苗、減毒疫苗，以下就由此分類介紹。

## 三、類毒素

類毒素疫苗是由細菌所分泌的類毒素製成不含細菌，沒有感染胎兒的可能，所以孕期可安心注射；類毒素疫苗裡需要提及的是Td/Tdap疫苗，分別由破傷風(tetanus)類毒素、白喉(diphtheria)類毒素、及去細胞的百日咳(acellular pertussis)疫苗組成。

百日咳(Pertussis)由百日咳桿菌所引起的高度傳染性疾病，主要透過空氣傳染或飛沫傳染；近距離接觸病患時，病患說話、打噴嚏或咳嗽時細菌就會隨著空氣傳播。嬰幼兒百日咳7成以上的感染源是家人，其中媽媽更已被確認為將百日咳感染給嬰幼兒的主要感染源。即使是百日咳疫苗高接種率的國家，小於1歲以下的主要感染源。即使是百日咳疫苗高接種率的國家，小於1歲以下的主要感染源。即使是百日咳疫苗高接種率的國家，小於1歲以下的主要感染源。60%的嬰幼兒百日咳死亡的案例發生在小於2個月，是尚未接受常規疫苗接種的年齡；母親接受疫苗接種後產生的抗體，除了可經由胎盤或哺乳給予胎兒被動免疫外，也可以保護母親間接減少傳染源；雖然在任何孕期皆可安心注射Tdap疫苗，為達最大效果仍然建議於妊娠28至32週，並且盡量避免於第一孕程施打以免與自發性流產混淆。

孕前或懷孕婦女可根據疾管署的建議自費施打 Tdap疫苗：

- (一)、不論是否完成Td或Tdap接種，每次懷孕都建議接種一次Tdap疫苗；若懷孕期間未接種，則於生產完立刻接種。

- (二)、對自身接種史不清楚或未完成基礎接種時，應先完成3劑 Td並以Tdap代替其中一劑。

- (三)、若距最後一劑Td疫苗已經超過10年，孕前婦女可追加1劑Tdap。

## 四、不活化疫苗

此種疫苗是將細菌或病毒不活化後注入人體，藉以刺激免疫系統產生抵抗力對胎兒沒有感染力，孕婦可安心注射，流感疫苗屬於此類別。

流感是單指流感病毒所引起的症狀，流感病毒可分為A、B、C型，A型與B型可以引起大規模的季節性流行，其嚴重性在於流行快速、散播範圍廣泛及併發症嚴重，尤其是細菌性與病毒性肺炎。雖然大部分感染流感患者多屬輕症，約一周會痊癒，但少數患者(如：老年人、嬰幼兒及慢性疾病患者或免疫功能不全者)可能會出現嚴重併發症甚至死亡。

流感疫苗是由雞胚胎培養的病毒經過不活化過程所製成的疫苗，在懷孕時施打是安全的；一般建議第二孕程和第三孕程的懷孕婦女在流感流行的季節皆應該接受疫苗，不建議於第一孕程施打，避免與自發性流產混淆。因流感病毒具有高突變性，每年流行的病毒株都可能稍有不同，原施打疫苗對不同抗原型之病毒並不具免疫力致保護效果減低，即使病毒未發生變異且疫苗成分相同，接種4-6個月後保護效果即可能下降，保護力一般不超過1年；因此建議每年均須接種流感疫苗1次。孕婦施打流感疫苗產生的抗體，也可以間接對新生兒產生保護，因此目前國內針對孕婦及6個月內嬰兒之父母公費施打流感疫苗。

## 五、減毒疫苗

將細菌或病毒以熱或特殊處理降低其毒性，但仍保持它存活的疫苗製成；理論上此種減毒疫苗有可能隨著母體的血流進入胎兒體內造成感染，雖然母體事後所產生的抗體有可能幫助胎兒對抗病菌，但仍有胎兒先天性感染造成異常的風險，因此不建議孕婦接種此類疫苗。水痘(Varicella)疫苗及MMR(麻疹、腮腺炎、德國麻疹)疫苗屬於此類疫苗。

孕婦在妊娠20週前感染水痘病毒，約有1-2%機會造成嬰兒先天性水痘症候群(congenital varicella syndrome)，如視網膜炎、腦皮質萎縮、水腎、皮膚癩痕及下肢萎縮等異常。若孕婦在生產前5天或生產後2天之內感染水痘，則可能造成死亡率約25~30%的新生兒水痘症(常併發腦膜炎及肺炎)，其新生兒需使用免疫球蛋白治療，並經醫師評估後決定是否使用抗病毒藥物(Acyclovir)。而水痘疫苗是由活性減毒的水痘病毒所製成，理論上可能造成母親及胎兒的感染，因此盡量避免在接種後四週內懷孕或於懷孕期間接種。如果計畫懷孕又沒得過水痘可在懷孕前一個月或產後施打水痘疫苗，懷孕婦女不小心接種到水痘疫苗可能會產生先天性水痘感染症候群，但目前並無增加先天性胎兒缺陷的報導，不需終止妊娠。

孕婦感染德國麻疹，該病毒可以透過胎盤垂直傳染給胎兒，可能會造成死產、自然流產或胎兒主要器官受損，如先天性失聰、青光眼、白內障、小腦症、智能不足及先天性心臟病等缺陷，統稱為先天性德國麻疹症候群(congenital rubella syndrome)；在妊娠首3個月感染德國麻疹，其胎兒有高達90%的機率受到感染，25%以上的機率產出先天性德國麻疹症候群的嬰兒；孕婦於懷孕10週內感染德國麻疹，更有高達90%機率產出先天性德國麻疹症候群的嬰兒，懷孕第20週以後才得到感染，則生下畸形兒機率很小。MMR疫苗是屬於減毒活性病毒製成的疫苗，理論上也有可能造成胎兒感染，不建議在懷孕婦女身上施打，施打此疫苗的婦女應避免在四週內懷孕。在懷孕期間誤打MMR疫苗也沒有統計數據顯示增加胎兒畸形的風險，不需要進行人工流產。

因孕婦於懷孕初期得到德國麻疹，有很高的機會胎兒會受到感染而生下患有多重先天缺陷的嬰兒，所以在懷孕前應注射德國麻疹疫苗預防感染。我國現行公費MMR疫苗提供育齡婦女(15-49歲)施打之對象如下：

- (一)本國籍育齡婦女：
  - (1)60年8月以前出生未曾感染過德國麻疹者，可提供1劑MMR疫苗。
  - (2)60年9月以後出生者，依當時政策應至少接種過1劑含德國麻疹疫苗，如出具經檢測 國麻疹抗體陰性之證明者，可接種1劑MMR疫苗。
- (二)針對來台申請居留/定居且無 國麻疹相關疫苗接種證明的外籍配偶育齡婦女，或經檢測不具 國麻疹抗體出具證明者，提供1劑MMR疫苗接種。
- (三)婦女於懷孕期間如經檢測未具德國麻疹抗體，應避免前往德國麻疹流行地區，並於產後儘速持德國麻疹抗體陰性證明，就近至各衛生所(台北市為聯合醫院12區附設門診部)或合約院所接種1劑MMR疫苗。

## 六、其他種類疫苗

除了上述有提及的疫苗外，當然還有許多其他種類的疫苗有可能被孕婦接種。

- 肝炎疫苗
  - A型肝炎(HAV)：
 

目前國內上市的A型肝炎疫苗有兩種廠牌均為不活化疫苗，在懷孕時施打的安全性並未確認；由於是不活化病毒所製成，對胎兒的危害性較低，若孕婦有感染到A型肝炎的可能或是要前往流行區時可考慮施打。如果孕婦已經感染到A型肝炎時，則建議直接施打A型肝炎免疫球蛋白。
  - B型肝炎(HBV)：
 

B型肝炎疫苗是藉由重組DNA的技術組合病毒的表面抗原所製成的，不具有感染性，所以對懷孕的婦女、胎兒或母乳中的婦女理論上都沒有影響。常有女性發生注射到一半發現自己懷孕的狀況，因為不會造成胎兒感染，所以懷孕期間仍可放心繼續將剩餘的劑量注射完畢。另外若孕婦於妊娠第12週或第1次產檢時進行B型肝炎產前檢查，為高傳染性B型肝炎帶原者(s抗原及e抗原均為陽性)所生之嬰兒不論出生體重亦或早產，如臨床狀況穩定於出生後應於24小時內注射1劑B型肝炎免疫球蛋白及B型肝炎疫苗。出生體重若小於600公克，其HBIG於出生後仍儘速接種，而第1劑B肝疫苗則

建議於臨床狀況穩定且其生命安全無疑慮後再行接種。

- 免疫力缺乏的孕婦可考慮接種肺炎雙球菌(Pneumococcal)：
 

疫苗是包含著23種常見類型的肺炎雙球菌(Streptococcus pneumoniae)的純化capsular polysaccharide，在懷孕中施打的安全性尚未確定，一般不建議施打。但建議高危險性的婦女(如：免疫低下或脾臟切除)可在懷孕前施打。目前在懷孕的婦女不小心打到此疫苗的個案中，並沒有任何胎兒異常的報告。
- 腦膜炎(Meningococcal)：
 

腦膜炎疫苗是涵蓋四型奈氏腦膜炎菌血清型的純化polysaccharide，一般在高危險的婦女(如：免疫低下或脾臟切除)或是處在流行區域的婦女才建議施打。目前研究指出懷孕的婦女施打此疫苗是安全有效的。

- 須前往疫區的孕婦可考慮接種小兒麻痺(Poliovirus)：
 

小兒麻痺疫苗包含兩種(1)Inactivated polio vaccine (IPV) 注射，屬不活化型 (2)Oral polio vaccine (OPV) 口服，屬活化型。口服疫苗雖然方便，但為活菌疫苗，理論上有可能在服用後穿過胎盤影響胎兒或母體本身遭到感染(約1/300萬的機會有小兒麻痺症狀出現)，所以可以注射型小兒麻痺疫苗(死菌疫苗)取代，唯一例外的狀況是母體有立即遭到感染的危險(如大流行時)，可冒險以口服劑型接種。雖然目前IPV及OPV在懷孕婦女給予方面並沒有傳出任何胎兒異常的報告。
- 黃熱病(Yellow fever)：
 

黃熱病疫苗是由雞胚胎培養的減毒活性疫苗，目前在懷孕中施打的安全性並未被確認，但理論上有胎兒感染的可能性，所以一般不建議在懷孕過程中使用。某些國家歸類為疫區旅行須有注射黃熱病疫苗的證明，若非必要，最好等生產後再前往，若非去不可孕婦仍可考慮注射疫苗。
- 子宮頸疫苗(HPV)：
 

因為此疫苗使用時間還不長缺乏統計數據，所以美國疾管局疫苗諮詢會(CDC-ACIP)建議不要在懷孕時接種，即使已開始接種也須將剩下子宮頸疫苗的留至生產完後再接種，但截至目前懷孕婦女接種沒有顯著副作用。

## 結語

妊娠中婦女較少接受疫苗接種的原因，除了醫師給予病人疫苗的時候會感到猶豫，孕婦對疫苗安全性通常也會有所顧慮；另外孕婦偶爾也會在不清楚自己有沒有懷孕的時候接受疫苗的接種。婦產科醫師常是第一線被諮詢的人員，必須對疫苗有所瞭，於施打疫苗前衡量益處與對孕婦或胎兒的危害性，並且給予孕婦們施打疫苗的種類與時機建議。

## 參考文獻

- 1.衛生福利部疾病管制署網站
- 2.The placenta, transfer of immunoglobulins, and safety assessment of biopharmaceuticals in pregnancy. DeSesso JM, Williams AL, Ahuja A, Bowman CJ, Hurr ME Crit Rev Toxicol. 2012 Mar;42(3):185-210.
- 3.Keller-Stanislowski B, Englund JA, Kang G, et al. Safety of immunization during pregnancy: a review of the evidence of selected inactivated and live attenuated vaccines. Vaccine 2014; 32:7057.
- 4.Committee on Obstetric Practice, Immunization and Emerging Infections Expert Work Group. Committee Opinion No. 718: Update on Immunization and Pregnancy: Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination. Obstet Gynecol 2017; 130:e153.
- 5.Marin M, Giris D, Chaves SS, et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2007; 56:1.

## 秘書長的話

各位醫師前輩與會員們，大家好！

各位親愛的前輩與會員大家好，過去一年的時光裡，在蘇河仰總編輯、郭昱伶副總編輯通力合作下，我們的會訊均能順利出刊。會員前輩與朋友們對於會訊精彩的內容，多給予正面的肯定與支持，對此理事長與我都感到相當欣慰，除了要謝謝大家的鼓勵，更要謝謝兩位辛苦的總編輯。

今年年會會議內容相當精采，也謝謝各位的大駕光臨，把會場擠得水泄不通，透過新知的演講與在場同好的交流，讓議題得到更多的共識與創意，我們期待明年的年會再相聚。

年會的議題中，由洪泰和主任與李弘元醫師對妊娠糖尿病診斷、整合營養衛教與治療的成果與新知的分享，這也將是未來的推動重點。國民健康署計畫推動妊娠糖尿病篩檢，採用一階段的篩檢方式與以周產期罹病率為依據，所設立的診斷標準，讓周產期治療觀念向上提升一大步。因此自然的將增加不少符合診斷標準的妊娠糖尿病孕婦，然而大部分增加的孕婦並不需要藥物的治療，因此衛教與營養指導變得更為重要。學會將會與糖尿病衛教學會及內分泌醫學會合作，協助建立這指導內容，並進行教育訓練。實證的資料顯示，良好的胎兒體重控制可以明顯減少周產期併發症，將是婦產科醫師之福。胎兒治療的進步一日千里，詹耀龍醫師及陳震宇醫師對胎兒治療的議題，做精彩的經驗分享，在台灣個案數並不多，維持運作也不容易，兩位醫師都有良好經驗，如果有合適的個案也可以轉請兩位醫師協助。郭保麟教授以前瞻的角度來看產前診斷走入精準化後服務模式與管理問題，一如往常一樣，郭教授引經據典，用跨領域的思維點出許多我們所面對的新問題，振聳發聵。王有利醫師與陳俐瑾醫師分享許多特殊案例，難得的經驗，值得再三體會。

新的一年即將來臨，敬祝新年快樂，各位前輩與會員身體健康，事事如意。

詹德富

## 公告

【響應環保，一起用行動愛地球】

為響應環保，如您不想再收到會訊紙本，煩請簽名後回傳，  
學會從107年起，不再寄發紙本會訊給您，學會感謝您一起用行動來愛地球！

停寄會訊紙本通知傳真:02-23816198或tsop23816198@gmail.com告知

會員編號

會員姓名

會員編號	會員姓名