

秘書長報告

鄭博仁

如同往昔，五一勞動節的總?府前凱達格蘭大道，及立法院門口的中山南路，抗議人潮依舊洶湧不斷、示威群眾仍然情緒激昂；較特別的是，今年的遊行隊伍中參雜了幾張生澀的臉孔和不安的表情，他們以象徵專業符號的白袍、口罩、天使帽，操著非典型的街頭語言，含蓄地表達自己內心的吶喊，及醫護界對現狀的不滿。

什麼因素導致專業人員不得不卸下權威面具，解開閉鎖的心防，直接向現實體制挑戰？

南部某醫學中心醫師因積勞成疾，在開刀房心肌梗塞發作，伴心律不整，治療後仍出現嚴重的失憶後遺症。高雄醫學院七年級實習醫師疑因過勞，暴斃於醫學中心醫師宿舍。台灣醫改聯盟公佈台灣血汗醫院評鑑，指控台灣醫院普遍存在人力配置不當，過度操使醫護人員情事。

林林總總，不論有無被公諸於世，不管是否被媒體青睞，當身邊同僚、鄰近好友不斷傳出因盡責地執行醫務，反而損耗自我健康，甚至不幸殉職的惡耗時；大家就不得不重新思考，如何在「生存」與「尊嚴」道取捨，又應該朝「高尚」或「庶民」路偏斜。

五月份亦有一個與產科醫師戚戚相關的溫馨節日，此時此刻，我們可以很自信的向全世界說：台灣地區的周產醫療照護品質國際一流，而台灣孕產婦及新生兒罹病率全球最低。在此，我們鄭重的呼籲，行政院衛生署、全民健康保險局、國民健康局的大爺們，當你們正在辦公室、冷氣房思考著如何把這些成就當成自己的政績，有效率地向國內的選民頭家邀功，向世界衛生團體炫耀的同時，不要忘了台灣婦產科醫師們才是真正創造台灣婦幼衛生奇蹟的寶貴推手；如何讓這些拼血、流汗的產公、產娘們有一個安全、妥適、無後顧之憂的執業環境，方為當務之急。

學術活動

活動名稱-北區高危險性妊娠訓練課程 時間/地點-6月11日(六)/台北市立聯合醫院婦幼院區第二醫療大樓7樓會議室
網址-<http://www.tsop.org.tw/>

活動名稱-南區進階醫護課程-周產期照護研習會 時間/地點-6月19日(星期日)/奇美醫院第二醫療大樓12樓第一會議室
網址-<http://www.tsop.org.tw/>

活動名稱-10th World Congress in Fetal Medicine 時間/地點-26-30 June 2011 Malta
網址-<https://www.alpinemalta.net/FMF/index.html>

活動名稱-第一屆日台韓會議 時間/地點-26-30 August 2011日本岐阜郡上市
(學會將組團前往，有意前往者，請於5/30前，來電或e-mail至學會登記)
網址-<http://www.macc.jp/34jsmf/>

活動名稱-INTERNATIONAL PRENATAL SCREENING GROUP (IPSG) 2011, CONGRESS
時間/地點-June 20-21 2011 University of Barcelona Biology School
網址-<http://www.meetingpharma.com/ipsg.ispd.barcelona2011/home.html>

活動名稱-The Birth World Congress: Birth 2011- Clinical Challenges in Labor and Delivery
時間/地點-September 9-11, 2011 Chicago
網址-<http://www.birth2011.org/>

活動名稱-7th Asia Pacific Congress in Maternal Fetal Medicine
時間/地點-14-16 October 2011 Kuala Lumpur Convention Centre Kuala Lumpur, Malaysia
網址-<http://www.fetalmedicine.hk/en/apcmfm/apcmfm.asp?scr=1280>

會員心聲

台灣地區生育率直落，許多產房被迫關門，婦產科醫師轉型醫美，面對愈益嚴苛的工作條件，您一定有許多心聲想一吐為快。請針對以下問題，簡述(100字以內)您的想法。

- 1.提高台灣生育率，我的想法！
 - 2.我對中小型醫院診所產房關門停業的看法！
 - 3.產科業務萎縮，我的因應之道！
 - 4.我對2011年新版台灣周產醫學會訊內容及編排的意見！
- 來稿請註名會員編號及姓名後，以Fax傳真或e-mail傳寄本會。

台灣周產醫學會訊

發行人：張峰銘 電話：(02)2381-6198

秘書長：鄭博仁 手機：0911-366-551

會訊主編：洪泰和 傳真：(02)2381-4234

網址：<http://www.tsop.org.tw>

郵政劃撥帳號：12420668

戶名：中華民國周產期醫學會

會址：台北市常德街一號景福館2樓203室

E-mail：tsop23816198@gmail.com



印刷品

2011年5月/第178期

目錄

新境界

附基因體修飾與
高危險妊娠.....2

會議記行

第13屆COGI世界婦產科
大會心得分享.....3

臨床路徑

反覆性流產.....4,5

文獻導讀

周產期醫學文獻導讀...6

周產醫史

台灣周產期醫學史：
超音波的發展(下).....7

理事長的話

張峰銘

本會主辦的「2011年國際幹細胞研討會」，4月23日假台大國際會議中心圓滿舉行，共有兩百多名醫師學者教授專家參與盛會。非常感謝台灣婦產科醫學會、中華民國血液腫瘤醫學會、中華民國血液病學會以及生寶臍帶血共同協辦，讓大家分享到國內外最新的幹細胞研究成果。

或許有人質疑：婦產科醫師關心婦癌、孕婦、分娩、不孕症，就已經很忙了，為什麼對於幹細胞研究這麼有興趣？其實，人類由一個受精卵發展至新生兒誕生，是數億顆的幹細胞相輔相成的結果，婦產科醫師是第一個觀察並且全程參與新生命誕生的科學家。這讓周產期醫學會的每一位會員，使命感油然而生，責無旁貸，捨我其誰，欲一窺人類幹細胞快速發展到什麼地步。

會中，全球第一位進行腦性麻痺臍帶血移植的小兒科醫師-美國Duke大學Dr. Joanne Kurtzberg分享美國最新自體臍帶血幹細胞移植經驗。台大盧孟佑醫師發表衛生署第一個核可的以自體臍帶血治療腦麻病患之安全性報告。第三個是台南奇美醫院婦產部陳勝成主任發表臍帶血幹細胞研究發展。以及國衛院幹細胞中心主任邱英明教授發表的神經幹細胞於周邊神經受傷之修復。

最近幹細胞研究蓬勃發展，歐美許多以臍帶血幹細胞、臍帶幹細胞、間葉幹細胞、誘導式萬能幹細胞應用在動物、甚至人體實驗的驚人發現，讓周產期醫學會的同仁們感到無比興奮。會中，不讓歐美專美於前，台灣幹細胞研究也能迎頭趕上。值得一提的是，不僅臍帶血

可以儲存，臍帶可以儲存，胎盤可以儲存，連羊水也可以儲存，以備未來不時之需。

2011-4-13報載：英國科學家已經從人類羊水與幹細胞培育出腎臟。這項突破可能會使患者在沒有排斥的風險下，自行長出替代腎臟。研究團隊期盼，未來醫師能在嬰兒出生時收集羊水儲存起來，以備在當事人晚年罹患腎臟病時使用。研究團隊說：「相較於多年洗腎花費，冷凍幹細胞與羊水比較划算。」健保局看到沒？

各位會員、各位先進、各位前輩、各位朋友：幹細胞是上帝賜給小寶的第一份禮物。不僅臍帶血可以儲存，臍帶可以儲存，胎盤可以儲存，連羊水也可以儲存。如何收集最大量，如何保存最久長，如何應用最廣泛，如何研發最有效，都是周產期醫學會每一位會員天經地義的使命與必須努力以赴的課題。



全球臍帶血庫取得FACT認證僅29家， 公庫與自存庫同時獲得只有3家

不論是公捐與自存臍帶血庫，其採集、處理、檢驗、儲存、篩選、配對及移植的作業流程，都應受到FACT的完整品質審查。全球目前只有29*家臍帶血庫取得FACT認證，其中僅3*家臍帶血銀行的公捐與自存庫同時獲得FACT認證。

*2011年3月統計數<http://www.factwebsite.org/CordSearch.aspx?&type=CordBloodBank&country=&state=>

通過FACT認證的機構，就是告訴病人、醫療保險公司和政府，其對病患照顧及實驗室處理，均達到甚至超過最高的標準。就移植醫師來說，對於通過FACT認證的臍帶血銀行所提供的臍帶血醫療資源，較具有信心。

資料來源：<http://www.factwebsite.org/AboutFACT/>

生寶臍帶血銀行 公捐與自存庫 同時獲得FACT認證
亞洲第一家通過FACT認證的臍帶血銀行

生寶臍帶血銀行
0800-333-668

附基因體修飾與高危險妊娠

三軍總醫院婦產部 蘇河仰 醫師
三軍總醫院婦產部 黃貴帥 醫師

高危險妊娠是指懷孕期間，導致母親或胎兒出現潛在性的危險，可能會影響到母親健康或生命安全，也可能造成胎兒異常或死亡等情況。而母體本身的疾病於高危險妊娠中是最常見的，其中妊娠高血壓、子癲前症及子癲症，常會造成母親危險及胎兒周產期死亡率或罹病率增高。妊娠高血壓的形成原因，目前在醫學上仍是個謎，並無有效、可靠的方法來預防與偵測。主要病變是由於全身性血管攣縮造成。而血管攣縮的結果進而使血液量減少，胎盤的功能會變得比較不好而對胎兒生長造成影響，胎兒體重過輕、羊水過少、胎盤剝離、胎兒窘迫，嚴重時對母體可能會造成致命的結果。

國內外有研究指出上述疾病除了基因改變(genetic effect)的影響以及胎盤內質網壓力(endoplasmic reticulum stress)的影響導致滋養層細胞凋亡，因而造成了妊娠高血壓、子癲前症、子癲症及胎兒生長遲滯的發生。除此之外，附基因甲基化(epigenetic methylation)的修飾造成基因表現的異常亦可能是一個重要原因。它是一種造成基因異常表現的情形，相對於遺傳性基因調控 (genetic modification)，此種情形是在不改變原有基因之DNA序列的情況下，對基因體進行修飾，並進而改變核體(nucleosome)的結構，因而改變了基因表現的作用機制，此種修飾我們稱之為「附基因體修飾」(epigenetics modification)。在DNA的鹼基上為甲基化作用，而在組織蛋白上則有甲基化、乙酰化(acetylation)與磷酸化(phosphorylation)作用。甲基化通常發生在胞嘧啶(cytosine)與鳥糞嘌呤(guanosine)雙核苷酸(dinucleotides)的序列上，尤其是CpG island (cytosine-guanine dinucleotide sequence)上。哺乳動物細胞常藉由DNA甲基轉化酶(DNA methyltransferases)的作用將甲基團轉移至在C鹼基的第五個碳上，以共價鍵(covalent bond)形成五碳胞嘧啶(5-methylcytosine)，進而修飾基因的表現。甲基化型式重設(reset)更被認為是哺乳類動物於胚胎(embryos)或生殖細胞(germ cells)時發育的重要關鍵，例如：女性性染色體中的X染色體不活化(X-chromosome inactivation)與基因印痕(genomic imprinting)等。在人類所有基因中大約有50-60%含有CpG island，其中大約有70%的CpG island具有甲基化的現象。研究指出，大約60%左右的人類管家基因(housekeeping genes)和40%的特定組織表現基因(tissue-specific genes)在他們的起動子的位置上都含有CpG island的存在。但從起動子到第一個表現子(exon 1)區域內的CpG site，只有不到30%被甲基化，而且在基因有表現的CpG island，其甲基化的程度通常很

低。甲基化研究對於基因的調控和腫瘤的發生有非常密切的關係。在一般正常的細胞中，基因調控區CpG island處於非甲基化的狀態。而當細胞發生癌變後，這些CG區往往呈現甲基化狀態。於1986年研究團體第一次報告附基因體之修飾造成基因的不表現(epigenetic silencing)在肺癌及淋巴瘤有明顯的發現之後，就有非常多的研究陸續投入附基因體修飾這領域，分別在不同的癌症研究不同基因被甲基化之後造成癌症的情形，試圖從中來了解癌症之致病機轉或是開發新的治療途徑。

基因的甲基化修飾除了與癌症的致病機轉高度相關之外，亦尚與許多疾病的形成有關，例如高血壓、糖尿病、慢性腎臟病、阿茲海默症、精神分裂症及代謝症候群等等，都有研究指出甲基化的修飾是其可能之形成原因之一。此外，一些與發育相關的基因的甲基化現象或與胎盤發育異常或是與產生高危險妊娠的疾病有著密不可分的關係。胎盤的發育過程(placentation)與腫瘤的形成過程(tumorigenesis)有著許多相似的地方。滋養母細胞(trophoblasts)的增生、移動及侵襲進入子宮壁並且產生血管組織以及逃避母體的免疫系統監視(immune detection)，這些的過程都與癌細胞的特性非常類似。在胎盤發育的過程，一些與發育相關的基因(如:IGF2、CDKN1C、CTNNA3、CTNND2等)或是印痕基因(imprinting genes)(如: maternally imprinted MEST、PLAGL1、STOX1；paternally imprinted PHLDA2、MEG3、GATM、GNAS等)的甲基化修飾而造成基因功能的部分喪失或關閉(gene silencing)造成胎盤部分功能的喪失或是發育不良，而造成了妊娠高血壓、子癲前症、胎兒生長遲滯及 gestational trophoblastic disease(GTD)等異常疾病。

隨著科技的進步，附基因的調控(epigenetics)已經逐步的被證實在胎盤的發育與胎盤功能的形成扮演著重要的角色，而附基因體的研究除了可以了解疾病的致病機轉之外，研究顯示使用藥物(demethylation agents)來操控附基因體模式(epigenetic therapy)可以對於腫瘤治療產生療效，對於這些胎盤疾病的治療，當然也是一個新的治療及挑戰。這些胎盤的疾病發生是多層次多分子的複雜機轉，基因體(genetics)或是附基因體或許都只是這些過程中的其中一個小小的層次而已，相信在不久的將來對於這些疾病的致病機轉會更佳的了解，有更明確及有效的治療，甚至可以應用在疾病的預防上，人類醫學的發展就更往前邁向一大步。

第13屆COGI世界婦產科大會心得分享

台中榮民總醫院產科主任 周明明 醫師

第十三屆COGI-World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility於德國柏林會議中心舉行，會期2010年11月4日至11月7日，為期3天的會議共有一百場次的專題演講，其中50場次屬於臨床爭議討論，此為大會特色，另有336篇海報展示。COGI大會主要議題是協助臨床醫師吸收最新婦產科醫療資訊整合應用到臨床執業。

胎兒手術是我們台灣周產期醫學研究發展著墨較少的一塊待開發領域，主要原因是國情不同，婦產科健保給付沒有此類手術項目，手術成功率及母胎併發症等種種因素，孕婦願意接受產前子宮內胎兒矯正手術意願不高。嚴重先天性橫膈膜疝氣如果合併有肝臟進入胸腔或肺葉面積與頭圍(LHR)比例<1，是產科醫師周產期處理一個棘手議題，因為肺部發育不良，常合併非常高的新生兒死亡率。產前子宮切開(hysterotomy)進行胎兒矯正外科手術(open fetal surgery)，肝臟復位推回腹腔，由於非常高的母胎併發症，對於胎兒存活率並沒有實證醫學證據顯示有太大改善，目前已不再進行此類手術。隨著微創胎兒內視鏡的發展fetoscopic tracheal occlusion(FETO)先天性橫膈膜疝氣沒有合併其他胎兒先天性異常，理想狀況下於妊娠26-28周，實施氣球導管置入胎兒氣管內進行氣管封閉tracheal occlusion(TO)，作用機轉為可防止肺液流出，肺部組織擴張成長，理論上於妊娠34周經由產前胎兒鏡，EXIT或產後再移除導管，加速肺的發育成熟，TO氣管封閉為兩步驟Plug-unplug治療策略，2009年發表在UOG共有210案例，早產早期破水發生率47.1%，是最常見的併發症，30.9%病患34周前早產，左邊先天性橫膈膜疝氣存活率可從24.1%提高至49.1%，右邊先天性橫膈膜疝氣存活率從0%提高到35.3%，存活率影響最主要關鍵在肺發育面積大小。個人認為FETO難度頗高，J Deprest醫療團隊成就令人非常佩服。

關於早期破水及早產預測有兩項檢驗產品介紹。Actim® PROM Test Kit羊膜破水快速檢測從子宮頸或陰道穹隆採集檢體IGFBP-1濃度，羊水IGFBP-1濃度高達10000-400000µg/l，懷孕血清濃度為58-600µg/l，尿液及精液偵測不到，因此不會受到尿液、血液、精液或陰道感染等影響，為微量破水檢驗中最準確的方法。ph IGFBP-1 Actim Partus待產評估檢測子宮頸分泌物高度磷酸化ph IGFBP-1值，是一個快速簡單容易且高預測率的早產檢驗法。針對先兆性早產的孕婦，臨床配合子宮頸長度來使用本試劑，陽性預測值可上升至80%，陰性預測值NPV高達97.3%，此兩項檢驗國內已有多家醫院採用。多胞胎懷孕也是此次大會研討的重點項目，美國學者DAVID TEPLICA 發表一篇單一合子同卵雙胞胎鏡中反射現象(mirror phenomenon)挑戰基因與環境之爭議，利用高解析度數位影像科技觀察同卵雙胞胎胎面部皮膚解剖變化及特徵(facial skin features)，幾乎100%趨近相同，他認為環境扮演角色不大，先天基因因素戰勝後天環境養育因素(Nature trumps nurture)。產科工作是一個血淋淋的行業，預防及治療子宮收縮不

良產後出血，未開發國家的首選藥物為misoprostol，已開發國家則為carbetocin，開發中國家為oxytocin。Carbetocin (Duratocin)為催產素(oxytocin半衰期4-10分鐘)，長效延伸物(半衰期40分鐘)，治療劑量為靜脈注射100µg/；開始作用時間1.2min，持續時間為1小時。肌肉注射開始作用時間則為1.9min；持續時間為2小時。Carbetocin優於傳統催產素在於子宮收縮頻率較高，收縮張力較強，子宮收縮持續時間較長。目前加拿大及英國等國家已有此藥物，美國尚未進用，目前台灣輝凌藥品公司Ferring正在努力克服困難引進台灣，希望能早日看到此藥品上市，造福產後出血患者。

實證醫學Evidence-Based Medicine (EBM): "Holy Grail聖杯" or "more Doubts"爭議之探討議題值得我們深思。實證醫學已經成為醫療人員在搜尋研讀臨床文獻後，提供患者最適當的醫療決策處理，儼然已成為臨床醫師聖杯"Holy Grain"，然而實證醫學是否如同現今最好已知資訊知識the best available evidence(BAE)? 那麼好或壞呢? BAE依靠發表研究文章之品質，電子資訊許多文獻研究品質設計不良，統計缺失，徹底地欺騙行為(outright fraud)。Cochrane主張臨床隨機試驗綜合分析已成為建立BAE最好之工具，然而? 忽略了臨床隨機試驗嚴重統計缺失因此不足以建立穩固的結論，因此有些人認為實證醫學必須避免如IBM程式設計師早期軟體發展"Garbage in, garbage out!"垃圾進垃圾出之缺失。實證醫學讚成之一方認為它代表了最可靠臨床決策依據，反方認為它仍有局限之處，無法完全取代臨床醫師之判斷。臨床或基礎研究之目的在於尋找真相，每一個研究，不管是研究設計有多好或研究樣本數有多大，都只能提供真理之一部份，需要很多面向的研究，我們才有可能夠真正找到真知。臨床醫師在病患照護遇到難題時，都能在彈指之間經由我們手上智慧型手機，iPad或辦公桌上與護理站的電腦進入浩瀚資訊中尋找真知，找到解決病患問題的最佳治療策略，從行醫實作中不斷學習，才能成為病患最信賴的健康守護者。



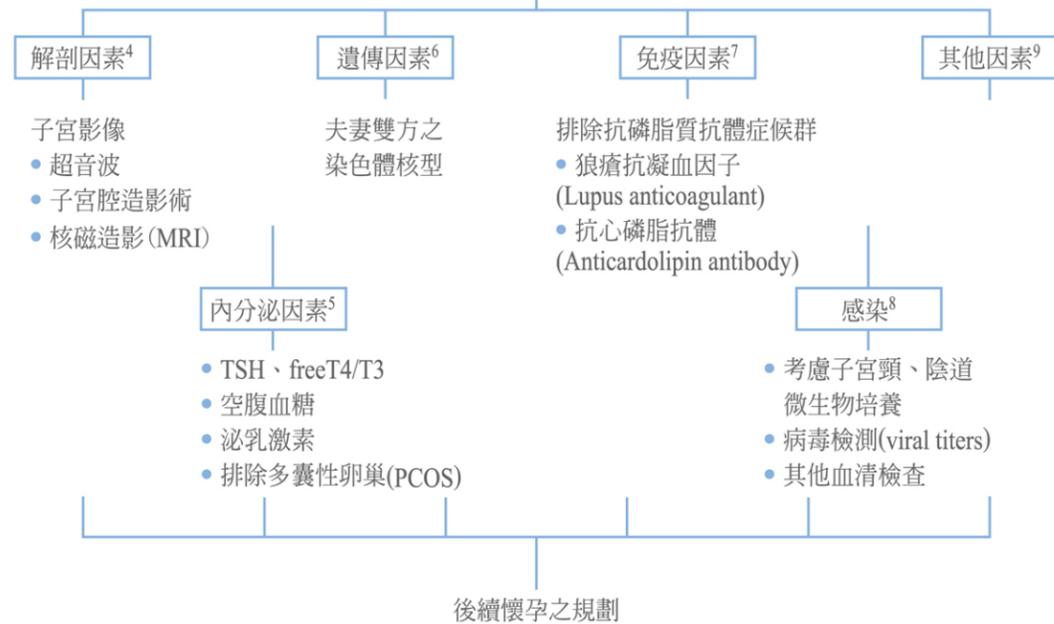
圖一：腓特烈大帝死後葬身之處-忘憂宮草坪如此儉樸，塵歸塵，土歸土，大帝與他的王國俱往矣。

反覆性流產

林口長庚醫院婦產部 高川琪 醫師
林口長庚醫院婦產部 張舜智 醫師

- 確定診斷¹
- 詳細詢問病史並執行理學檢查²
- 針對可能造成反覆性流產病因進行鑑別診斷³

各項檢查應針對反覆性流產成因的探究
六大病因及其檢查項目



- 針對已確立之反覆性流產病因提供治療
- 常規孕前建議¹⁰
- 試管嬰兒生殖技術之益處尚無明確定論

成功懷孕後臨床處置

- 常規產前照護
- 系列性超音波檢查以確認胎兒生長及健康狀態
- 考慮於妊娠39-40週生產

1.反覆性流產(recurrent pregnancy loss, RPL)定義為三次或三次以上之自發性妊娠20週前之早期流產，不一定為連續性。育齡婦女之發生率約為1%。

2.PRL最佳求診時間為準備懷孕之前。病史詢問包括：先前流產週數、型態、特徵、是否曾暴露於環境毒素或藥物，是否曾罹患感染性婦產科疾病須特別紀錄。需繪製遺傳家族健康圖譜(genetic pedigree)，並調查夫妻是否可能為近親通婚。理學檢查需涵蓋婦女之系統性疾病或子宮畸形等相關檢查。最後，根據個別評估結果安排後續之血液及影像檢查。

3.反覆性流產之鑑別診斷分成下列六類。不幸的是，即使經過詳細檢查約有五成夫妻，仍無法找出確切病因。因此衛

教資訊的提供與心理支持諮詢也扮演重要角色。因PRL前來求診的夫婦通常表現出焦慮、挫折且瀕臨絕望的情緒。這使得醫師和患者常以半信半疑的心態，嘗試各種未經驗證的治療(empiric)或另類療法(alternative treatment)。值得慶幸的是，即使缺乏積極地產科介入性治療，仍有60%-70%病因不明的反覆性流產患者可以成功且健康孕育下一代。

4.解剖因素(anatomic factors，占反覆性流產病因之10-15%)。穆勒式管接合異常(Mullerian fusion abnormalities)造成之先天性子宮畸形如：雙子宮(didelphys)或中隔子宮(septate uterus)，常與第二孕期自發性流產相關。手術矯正對某些患者可能有幫助。子宮頸閉鎖不全(cervical insufficiency)也是第二

孕期自發性流產重要因素，雖然有些學者認為這較偏向功能性缺陷而非結構性問題。預防性子宮頸環紮手術(elective or prophylactic cervical cerclage)可幫助一部分此類患者。

5.內分泌因素(endocrine factors，占10-15%)必須針對代謝性疾病，如：甲狀腺低下症(hypothyroidism)、糖尿病(diabetes)、多囊性卵巢症候群(polycystic ovarian syndrome)等進行診斷並針對其病因治療。黃體期缺乏(luteal phase deficiency)被認為與黃體(corpus luteum)分泌之黃體素(progesterone)不足有關，雖然此項診斷仍屬推論，但黃體素低下的確可能造成子宮內膜無法達到理想狀態以迎接受精卵植入；或造成內膜不穩定，無法維持妊娠早期所需，進而發生反覆性流產。診斷標準為連續兩次子宮內膜切片皆顯示內膜非同步期(out-of-phase)，也就是組織學檢查顯示內膜周期與實際周期相差兩天以上。此類患者可開立黃體素補充，但並無證據顯示其好處。

6.遺傳因素(genetic factors，占5-10%)。雙親染色體異常(abnormal parental chromosomal abnormalities)是唯一被證實與反覆性流產有關之病因。最常見的核型異常(karyotypic abnormality)為平衡性染色體轉位(balanced translocation)，此一異常大多發生於女性：其中三分之二為易位型轉位(reciprocal translocation)，即兩條非同源染色體(nonhomologous chromosome)之染色質(chromatin)互換，並無任何遺傳物質遺失；三分之一為羅勃式轉位(Robertsonian translocation)，發生於著絲粒(centromere)偏一側之染色體相互融合後，兩條染色體短臂及其中一個著絲粒消失，剩下兩長臂相接，此一狀況常見於第13,14,15,21,22號染色體。夫妻雙方若一人帶有平衡型染色體轉位，將來發生自發性流產的機率大於25%。某些具反覆發生胚胎非整倍體(recurrent embryonic aneuploidy)異常的流產個案可能並非偶發事件引致。高齡產婦是導致非整倍體(aneuploid)流產之主要原因。可經由羊膜穿刺(amniocentesis)或絨毛膜取樣(chorionic villus sampling)進行積極之產前遺傳診斷確立病因，但無法治療此一遺傳缺陷。

7.免疫因素(immunologic factors，占5-10%)。抗磷脂質抗體症候群(antiphospholipid antibody syndrome, APLAS)是一種自體免疫疾病，其特徵為血中帶有抗膜磷脂質抗體(antibodies against membrane phospholipids)以及至少一種臨床徵候：反覆性流產、無法解釋之血栓生成(unexplained thrombosis)或自體免疫性血小板低下症(autoimmune thrombocytopenia)。確診須於血中檢測出至少一樣抗磷脂質抗體：狼瘡抗凝血因子(lupus anticoagulant)或抗心磷脂抗體(anticardiolipin antibody)。現行治療方式可使用阿斯匹靈(aspirin)及肝素(heparin)。夫妻間同

種異體免疫(alloimmunity，存在於不同個體間免疫差異)可能是生育年齡伴侶發生反覆性流產的另一個原因。正常情況下，懷孕婦女的免疫系統可辨識半同種胎兒抗原(semi-allogeneic，一半抗原與自己不同)，並產生阻擋因子(blocking factors)以保護胎兒不受攻擊。若阻擋因子無法生成，可能導致胎兒抗原受到攻擊以致流產。目前尚無直接科學證據支持此項假設，也沒有任何檢驗方式可幫助診斷。過去曾使用免疫療法(immunotherapy)促進母體對父系抗原產生免疫耐受性，但研究顯示並無明顯好處。

8.感染(infection，占5%)。單核細胞增生李斯特菌(Listeria monocytogenes)、人形支原體(Mycoplasma hominis)、弓漿蟲(Toxoplasma gondii)、解尿尿原體(Ureaplasma urealyticum)及病毒(單純疱疹病毒 herpes simplex、巨細胞病毒 cytomegalovirus、德國麻疹病毒 rubella)可能與自發性流產有不同程度之關聯，但並無證據顯示其與反覆性流產相關。子宮頸培養、病毒滴度檢測(viral titers)或血清抗體檢查可輔助診斷。一旦檢驗出細菌類致病病原，抗生素為直接且有效的治療方式。嘗試性地於孕前給予doxycycline或erythromycin等預防性抗生素也許符合醫療經濟效益(cost-effective)，但其益處則不明確。

9.其他因素(other factors)
(i)遺傳性血栓形成症(inherited thrombophilias)可能增加反覆性流產機率，尤其是factor V Leiden或prothrombin G2010A基因突變。抗凝血因子治療(anticoagulant)也許有助於延長孕期至足月。

(ii)環境毒素(environmental toxins)如：抽菸、酒精或過度咖啡因攝取，可能與自發性流產有關，但是否造成反覆性流產則尚未定論。儘管如此，仍建議患者減少攝取或接觸上述物質。

(iii)推測可能與反覆性流產有關之藥物包括：葉酸拮抗劑(folic acid antagonists)、丙基戊酸(valproic acid)、華法林(warfarin)、麻醉氣體、四氯乙烯(tetrachloroethylene)以及異維甲酸(isotretinoin、Accutane)。

10.常規孕前諮詢內容包括：避免食用含有酒精之食物、飲品；孕前開始服用維他命，每天服用1毫克葉酸。

11.反覆性流產患者可考慮接受試管嬰兒生殖技術(in vitro fertilization)，並可同時選擇胚胎著床前遺傳診斷(preimplantation genetic diagnosis)以挑選無染色體異常之胚胎植入。目前反覆性流產患者，接受試管嬰兒技術可能帶來之好處尚未被證實。

"本臨床路徑乃參考現今實證文獻制定而成，不代表處理類似個案的準則；
临床上，仍宜由醫師按現實狀況，自做判斷；本臨床路徑不得為醫療訴訟依據"

周產期醫學文獻導讀

台北長庚醫院婦產科／洪泰和醫師

Obstetrics & Gynecology：四月份的Green Journal刊出了幾篇有關產科臨床處置的研究論文。一篇是比較引產(laborinduction)與D&E(dilation and evacuation)這兩種方法，在懷孕13-24週時，中止妊娠的效果及併發症(Second-trimester abortion for fetal Anomalies or fetal Death: labor induction compared with dilation and evacuation)。作者們發現，引產比D&E有較高的機會出現併發症(24% vs 3%)；在調整過干擾因素的作用後，接受引產來中止妊娠的婦女發生併發症的風險是接受D&E婦女的8.5倍(95% CI3.7-19.8)。另一篇是用簡化的Bishop score來預測成功引產的效果如何(Using a simplified Bishop score to predict vaginal delivery)。作者分析5610位接受引產的初產婦內診檢查資料，發現dilation、station以及effacement是能不能成功陰道分娩最關鍵的因素，因此提出一個只包括這三個評估項目的simplified Bishop score(0-9分)。接著比較simplified Bishop score(>5分)和原先還包括cervical position and consistency共計五個項目的original Bishop score(>8分)在預測引產成功的效果。結果顯示，simplified Bishop score和original Bishop score有相似positive predictive value、negative predictive value以及positive likelihood ratio。還有一篇是有關輕微到中度的胎兒腦室擴大的臨床調查報告(Prevalence, natural history, and clinical outcome of mild to moderate ventriculomegaly)。作者統計1994-2008年英國北部地區的出生記錄，發現在18-24週時，單胎胎兒有輕微(指側腦室介於10-12 mm)或中度(介於13-15 mm)側腦室擴大的盛行率大約是7.8/10000；而43.1%的案例在產前同時可以發現合併其他的構造異常。在單純只有腦室擴大而無其他構造異常的案例中：(1)接受染色體檢查的個案裡，有10.2%出現染色體異常(4.5%是唐氏症)；(2)61.9%的案例多半在24週前側腦室擴大的現象會改善；(3)10.7%的個案在出生後會發現其他的構造異常。這些資料可以提供產科醫師參考，有助於日後面對懷有這類胎兒的孕婦及家屬時的諮詢。

American Journal of Obstetrics and Gynecology：這一期的Gray Journal刊出了一篇有關胎兒生長遲滯產前評估、診斷與處理的review article(Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management)。作者整理了這些年來關於IUGR的研究成果及實證醫學內容，尤其是Doppler flow velocimetry的應用，值得從事高危險妊娠照護的會員們詳讀。另一篇有趣的paper是用超音波測量胎兒腎上腺的大小來預測早產的發生(Ultrasound measurement of fetal adrenal gland enlargement: an accurate predictor of preterm birth)。針對74位在21-34週合併早產徵兆的孕婦，作者用2D和3D超音波來測量胎兒腎上腺體積大小及子宮頸長度，並分析這些指標和發生早產的相關性。結果發現，相對於子宮頸長度的測量，胎兒腎上腺fetal zone enlargement大於49.5%這個現象，對7天內發生早產有更好的預測值(sensitivity 100%，specificity 89%)。

優秀論文

台北長庚醫院婦產科／洪泰和醫師

台大婦產部蘇怡寧醫師的研究團隊利用「三階段篩檢法」針對107,611個台灣孕婦進行脊髓肌肉萎縮症(SMA)篩檢，結果發現台灣地區的SMA carrier rate是1/48(2.1%)，SMA的盛行率大約是1/8968。這是迄今台灣地區有關SMA最大規模的產前調查，值得參考(發表於PLoS One. 2011 Feb 25;6(2):e17067. 2009年impact factor 4.351)。

Carrier screening for spinal muscular atrophy (SMA) in 107,611 pregnant women during the period 2005-2009: a prospective population-based cohort study.

Su YN, Hung CC, Lin SY, Chen FY, Chern JP, Tsai C, Chang TS, Yang CC, Li H, Ho HN, Lee CN(蘇怡寧、洪加政、林芯仔、陳芳怡、陳鵬昇、楊智超、李宏、何弘能、李建南)

Graduate Institute of Clinical Genomics, National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan.

BACKGROUND：Spinal muscular atrophy (SMA) is the most common neuromuscular autosomal recessive disorder. The American College of Medical Genetics has recently recommended routine carrier screening for SMA because of the high carrier frequency (1 in 25-50) as well as the severity of that genetic disease. Large studies are needed to determine the feasibility, benefits, and costs of such a program.

METHODS AND FINDINGS：This is a prospective population-based cohort study of 107,611 pregnant women from 25 counties in Taiwan conducted during the period January 2005 to June 2009. A three-stage screening program was used: (1) pregnant women were tested for SMA heterozygosity; (2) if the mother was determined to be heterozygous for SMA (carrier status), the paternal partner was then tested; (3) if both partners were SMA carriers, prenatal diagnostic testing was performed. During the study period, a total of 2,262 SMA carriers with one copy of the SMN1 gene were identified among the 107,611 pregnant women that were screened. The carrier rate was approximately 1 in 48 (2.10%). The negative predictive value of DHPLC coupled with MLPA was 99.87%. The combined method could detect approximately 94% of carriers because most of the cases resulted from a common single deletion event. In addition, 2,038 spouses were determined to be SMA carriers. Among those individuals, 47 couples were determined to be at high risk for having offspring with SMA. Prenatal diagnostic testing was performed in 43 pregnant women (91.49%) and SMA was diagnosed in 12 (27.91%) fetuses. The prevalence of SMA in our population was 1 in 8,968.

CONCLUSION：The main benefit of SMA carrier screening is to reduce the burden associated with giving birth to an affected child. In this study, we determined the carrier frequency and genetic risk and provided carrier couples with genetic services, knowledge, and genetic counseling.



台灣周產期醫學史：超音波的發展(下)

I.唐氏症篩檢超音波

1990年初，英國胎兒醫學基金會(UK FMF)的Kyprios Nicolaidis教授首先發表透過超音波測量11~14週胎兒的頸部透明帶厚度，可用來篩檢胎兒染色體異常(尤其是唐氏症)的相關論文後，國際間陸續展開這方面的研究。1996年，時任林口長庚醫院婦產部產科主任的鄭博仁醫師，決定引進此一篩檢技術(也就是「唐氏症篩檢超音波」)至台灣地區，並在林口長庚醫院首先推廣這項懷孕初期的胎兒篩檢。推廣之初，由於尚未取得英國胎兒醫學基金會的運算軟體，於是鄭醫師自己蒐集文獻，於1997年委由當時的大同工學院教授，建立台灣地區第一套(全球第二套)唐氏症篩檢的運算程式和軟體，以便更準確地算出胎兒唐氏症高危險群的異常機率。

此後，由於國際間臨床證實此篩檢成功率可高達80%，至2000年國內有愈來愈多的醫院及醫師也跟進，提供這項篩檢服務。此時，包括長庚、台大、國泰、台北市婦幼等醫院皆有醫師前往英國胎兒醫學基金會，接受培訓，並取得FMF提供的計算軟體，並延用至今。其間，中華民國周產期醫學會為方便國內醫師取得英國胎兒醫學基金會的認證，曾邀請英國的大師級講師前來台指導、授證。爾後，則由徐振傑、鄭博仁及蕭慶華等醫師負責，開始進行國內醫師的培訓和認證計畫。2010年時，由於國內的資料庫已累積足夠的數據資料，因此周產期醫學會又進一步在原有的英國公式基礎上，研發制定本土的唐氏症篩檢的運算程式和軟體，以方便更多國內醫師使用。

1996年鄭博仁醫師將第一孕期的唐氏症篩檢的概念和技術引進台灣後，也積極地從事相關研究，並使林口長庚醫院婦產科成為全球此領域的研究重鎮之一。其間，也發表許多優質的論文，包括針對夫妻之一為平衡性染色體轉位，以胎兒頸部透明帶厚度測量，來預測其胎兒可能之染色體轉位形態(發表於美國婦產科學院期刊Obstet & Gynecol)。最近，林口長庚醫院第一孕期篩檢研究團隊，更完成了懷孕11~14週胎兒脊椎長度、距離及角度的量測，並建立全球第一套運算程式，於2010年刊登於知名的《世界生物醫學超音波雜誌》(UMB)上。

II.胎兒心臟超音波

胎兒超音波自1970年代開始使用，從一開始的靜態影像(B-mode超音波)，瞭解胎兒的胎位和胎盤位置，以及羊水量之多寡，到後來1980年代初，進展到了有了波動狀超音波(M-mode)，來觀察胎兒心臟瓣膜活動狀況。接下來由於儀器的精進，婦產科醫界開始使用2-D Real time(實時間動態超音波)，可以觀察到胎兒活動狀況，以及心臟跳動、瓣膜開合等「動態」影像；後來又使用Doppler(都卜勒)血流測定，造就了今天胎兒心臟超音波之臨床使用，用來觀測胎兒心臟內血流量、血流阻力和血管大小。

1987年左右，當時台大醫院的謝豐舟教授和台北榮總的洪正修教授首度將胎兒心臟超音波引進台灣。受到長庚醫院的宋

永魁副院長推薦，1989年台北長庚醫院婦產科謝景璋醫師特地至美國南加大(USC)及猶他大學LDS醫院，進修胎兒心臟超音波及產前胎兒畸形超音波，受教於Lawrence Platt, Gregory DeVore, Kathryn Reed三位大師門下。2000年謝景璋醫師二度前往加州大學洛杉磯分校Cidar-Sinai醫學中心，二度研究電腦教學，網路與超音波之運用；研究期間並將有關於胎兒心臟超音波領域的教學光碟翻譯成中文，回國後並作為教學使用，讓國內年輕醫師受益良多。

由於胎兒心臟超音波所使用到的儀器需求更加精密，對操作者的技術要求也更高，因此目前國內除了少數北、中、南的醫學中心之外，目前尚未普及至一般醫院。

III.高層次超音波

台大醫院婦產部施景中醫師表示，「產科超音波的目的，用意在於儘早發現可治療的胎兒異常，給予適當的產前諮詢；或會同小兒科、心臟科或小兒外科參與治療計畫，讓新生兒可在一出生即獲得最好的照顧。」受限於「母、胎、機、時、水」等因素，超音波並無法發現所有的胎兒異常；即便真的發現異常，現今醫術發達，仍有機會在寶寶出生後進行治療。

依照美國超音波醫學會(American Institute of Ultrasound in Medicine, 簡稱AIUM)2003年所制定的準則，產科超音波的使用約可分為以下四種：

一、第一周產期(12週前)超音波：檢查是否有子宮外孕、子宮或卵巢腫瘤，確定胎兒心跳，及推定懷孕週數、判斷是否為多胞胎妊娠等。

二、第二(12~24週)或第三(24週以後)周產期超音波：除延續第一周產期胎兒的生長評估外，尚包含羊水量測量、確認胎盤位置及胎位。其中最重要的是所謂的fetal anatomy survey(胎兒解剖構造檢視)。

三、限定作用的檢查：如在急診時，產婦陰道出血，婦產科醫師即可以超音波斷定是否為流產或其它原因；或疑似胎位不正，以超音波鑑定胎兒的先露部位。

四、特別的檢查：如第一周產期的頸後透明區帶量測，或當基本的檢查有疑慮時，而實施特別的心臟掃描、高階掃描、都卜勒血流檢查或生理物理評分項目。

目前國際間對於超音波的研究方向，希望能更加強胎兒心臟病的診斷，並朝向將超音波與分子生物學的診斷合流，意即發現一些特殊超音波的指標(如心臟橫紋肌瘤)，進而使用一些新的分子生物學診斷方式，去診斷某些獨特的胎兒症候群，這在過去是辦不到的。目前亦朝向研發電腦自動診斷技術(computer-aided diagnosis, 簡稱CAD)，將所有胎兒掃描成一體積數據庫，並以電腦自動分析是否有胎兒異常，可以減少人力耗費及人為判讀誤差，但目前僅在理論階段，離實際臨床應用仍待假以時日。(全文刊登於2011年5日號嬰兒與母親雜誌，本文摘錄其部份內容)