



# 台灣周產期醫學學會會訊

TAIWAN SOCIETY OF PERINATOLOGY

發行人：王鵬惠

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：洪泰和

學會手機：0911-366-551

戶名：台灣周產期醫學學會

網址：<http://www.tsop.org.tw>

會訊主編：陳震宇

學會傳真：(02)2381-4234

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

## 2019 12

1 理事長的話

2 藥物在妊娠與哺乳的使用

7 早發性及晚發性胎兒生長遲緩

(early and late fetal growth restriction)  
之探討



# 理事長的話

轉眼已到年底，天氣已經轉涼，漸漸進入冬天的日子。在此鵬惠與泰和秘書長，及所有理監事及顧問們恭祝大家闔家平安健康，事業順利，喜樂如意。

本次會訊，有個特色，就是專文學術講座，都是以臨床實際案例導入，這對我們廣大的讀者群而言，這就是接地氣。首先，由陳震宇主編特別出馬來寫本期會訊的學術專文，陳主編與台北馬偕紀念醫院婦產部高危險妊娠科陳德嫻醫師敘述一個非常常見但很重要的產科題目，就是討論有關胎兒生長的問題，內問主要討論胎兒的生長遲滯。我們都知道，胎兒在懷孕四十週當中的生長，一般胎兒生長遲滯的問題，可以區分對稱型與非對稱型，對稱型認為與胎兒本身較有關係，也就是胎兒頭圍與身體部分或體重，呈現同步的生長遲滯。而非對稱型的生長遲滯，就是胎兒的頭圍生長有趕上進度，但是身體或胎兒體重生長趕不上，有顯著落後的情況。這類型的非對稱行胎兒生長遲滯，一般來說主要的原因來自子宮內生長環境不佳，大多與母體疾病脫不了關係，例如胎盤發育不良，子癩前症或子癩症，母親腎功能不佳等等有關。本文內容針對早發性及晚發性胎兒生長遲緩的臨床表徵以及臨床意義作深入淺出的報導。本文特色是以實際臨床病例先做介紹。這兩個案例在臨床上表徵都非常典型，一為慢性高血壓的孕婦，另一為試管嬰兒的孕婦。在台灣，這兩類病人族群，大家都不陌生，大家都知道這是高危險懷孕的病人，但是在處理經驗上，大家還是有些許不同。這些患者不但在醫學中心可見到，在基層醫院診所也常見。因為都是高危病患，如何在基層醫院與後送醫院中心的聯繫與轉診，顯得特別重要。這些高危病患，不只母親的安全需要照護，新生兒的照護，更為複雜。所以本文更顯得難能可貴。醫學中心的設備與人力，可以提供基層醫院最佳的支持，來共同守護這類高風險的病患。藉由本案例經驗的分享，大家可以更明瞭該如何介入。

另一篇文章是輔仁大學的附設醫院，新店耕莘醫院婦產部主任鄧森文常務理事主筆，討論懷孕與哺乳中藥物使用的議題。懷孕或哺乳對母親而言，除了治療本身疾病以外，媽媽們最在意就是胎兒或新生兒會不會受到這些藥物的影響，造成胎兒或新生兒的損傷。藥物本身對人體而言，就是雙面刃，就是劍，不是刀。所以用得適當，藥到病除，不適當可能會造成極大的問題或副作用。所以本文藉由年輕婦女常見的甲狀腺問題，切入這個主題。大家在讀完以後，相信對於懷孕婦女的照顧，一定有滿滿的收穫。

很快的一年一度的年會就要在12月1日，在高雄醫學大學附設醫院啟川大樓六樓舉行。本次年會有三大特色，除了精彩可期的年會內容，更有詹副理事長以及李建南顧問精心安排的台日韓會議，以及施景中常務理事主導的高階超音波研討會，節目都已經確認了。為了鼓勵年輕住院醫師參與，台日韓青年學者交流報名費，一律優待住院醫師，免費(3000元)，另外更補助交通費，以3000元為上限，煩請大家將今年十二月的第一個週日空下來，帶領我們的新血，來到高雄，來展現台灣的濃濃人情味，以及軟實力。

會訊是一個交流以及新知，經驗發表的平台，為了鼓勵所有會員投稿，將投稿的稿費，酌量的提升，雖然這只是車水杯薪，但是這是理監事會所有人對於大家無私的貢獻，表達些許的心意，載此懇請大家踴躍賜稿。

最後，晚鵬惠也再次跟前輩們、同儕以及後學，恭祝大家都平平安安，事事均順心如意，最重要是健康永駐，心想事成！

王鵬惠



# 藥物在妊娠與哺乳的使用

耕莘醫院婦產部部主任  
輔大醫學系副系主任  
鄧森文醫師

病例：一位30歲孕婦，妊娠10週，因心悸而就醫，經檢查發現母體心跳次數為 120跳/分，因孕婦有甲狀腺亢進的家族史，故建議其作心電圖，心臟超音波檢查並抽血做甲狀腺功能測定。結果心電圖呈現竇性心跳過速，而心臟超音波顯示無異常，Free T4 :3.084，TSH 0.006，因此診斷為妊娠10週合併甲狀腺功能亢進。經與孕婦說明此種疾病對母體和胎兒的影響後，遂建議其服用抗甲狀腺藥物 Propylthiouracil (PTU)，但家屬仍擔心此藥物對孕婦及胎兒的影響，還有是否能執行母乳哺育。

根據美國的統計，50%的婦女在懷孕期間至少服用過一種藥物。平均而言每位懷孕的婦女大概服用了2.6種的藥物，所以相同的情境其實在你我身旁不斷上演。

在20世紀中期以前大部份的醫師都以為妊娠時的子宮會為胎盤提供一個保護的環境，免受外界的汙染。一直到一位澳洲醫師N.M.Gregg觀察到那些在第一孕期得到德國麻疹的孕婦所生的嬰兒常有一些解剖上的缺陷，最主要在心、眼、和耳朵。這個發現遂推翻以前眾人的觀念，也讓醫界了解到藥物和環境中的化學物質會對一個發育中的胎兒產生不良的影響(1)。

如何替懷孕的婦女患者，開具適當的處方，往

往是一位醫師最感困擾的事情。對於護理人員、藥劑師以及其他醫療從業人員而言，也經常會接觸到孕婦使用藥物的問題與諮詢。在大多數的場合，醫護有關人員所遵循的都是保守的原則，儘量不使用藥物，以避免造成胎兒畸胎或其他種種麻煩的後果。然而，這往往卻使得孕婦本身的疾病喪失了良好的治療與控制，殊是可惜。所以，如何掌握並運用現成的研究成果，使用最適當的藥物與劑量，提供孕婦患者最充份而安全的醫療照護，確實是非常重要的事。

一般而言，對於那些會造成胎兒構造上的異常，功能上的缺損，子宮內生長限制，行為異常或死亡的藥物、生物和環境中的化學物質，我們稱為致畸原。

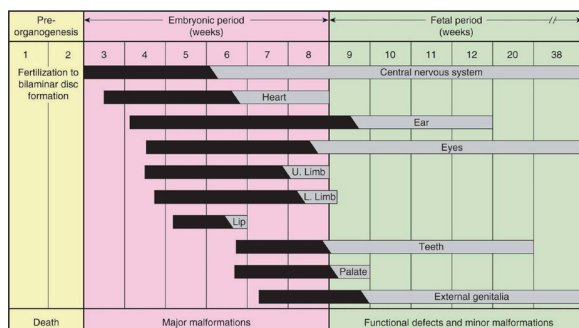
致畸因素常決定於下列幾個條件：

## 1. 環境因子與基因型態的相互作用(2)

胚胎的基因型態決定了他（她）對致畸原(環境因子)的感受性。例如不同基因血統的老鼠對造成oral cleft的致畸原感受性有很大的差異。這在人類也看的到，像抗痙攣藥物，valproic acid 和 hydantoin，會不會造成器官異常，可能與胎兒的基因型態有關。

## 2. 曝露的時間點

受孕後的2nd-8th週，大部分的器官開始發育，曝露於致畸原往往造成死亡、生長限制、畸型或功能失常；超過了這段時間，則和致畸原曝露時，何種器官正在發育有關(3)。



## 3. 母體的藥物動力學

胎盤容許絕大多數的藥物通過，其中又以脂溶性的程度和化學構造的大小影響較大。脂溶性的化合物由於分子量較小，因此比水溶性的物質容易通過胎盤；藥物與血漿蛋白結合的程度，也影響了其游離成分通過胎盤的量。

## 4. 劑量效應 (Dosage)

與劑量、使用時間長短、總量有關。

之前美國食品藥物管理局將妊娠時藥物的使用根據藥物對胎兒的風險分類成五個等級(4)(5)：

**A類：**經由適當的且良好控制的臨床人體試驗研究，仍無法證明對懷孕初期的胎兒有危險性，同時也沒有證據顯示對懷孕中期或懷孕晚期的胎兒有危險性。

**B類：**動物生殖試驗無法證明對胎兒有危險性，並且缺乏對懷孕婦女進行適當的且良好控制的臨床人體試驗；或是動物試驗顯示對胎兒有副作用，但是對懷孕婦女進行適當的且良好控制的臨床人體試驗後無法證明對三個懷孕期中任何一期的胎兒有危險性。

**C類：**動物生殖試驗顯示對胎兒有副作用，並且缺乏適當的且良好控制的臨床人體試驗，但是即使可能有危險性，仍可保證懷孕婦女使用藥物可以獲得可能的利益。

**D類：**根據調查結果或是市售經驗或是人體試驗有證據顯示對人體胎兒有危險性，但是即使可能有危險性，仍可保證懷孕婦女使用藥物可以獲得可能的利益。

**X類：**動物試驗或是人體試驗顯示會造成畸胎，且

(或)根據調查結果或是市售經驗有證據顯示對人體胎兒有危險性，並且懷孕婦女使用藥物所產生的危險性明顯地高過可以獲得的可能利益。

**N類：**FDA尚未分類的藥物。

美國食品藥物管理局懷孕分級的特徵是要求相對大量的高品質研究數據，才能將藥物歸為A類，然而這種作法的結果就是許多在其他國家歸為A類的藥物，在美國卻會被歸為C類。此種藥物在妊娠時使用的分級，建立於1979年，是目前大部份的人所遵循的一種分類方法。但是它缺乏大規模人類的依據，過於簡單化，無法對藥物在妊娠及泌乳時使用的危害作有效的溝通，造成給藥的決定完全取決於類別而非對內容資料的了解。分級中的C、D、和X類並不是單以危害來區分，而是危害/好處的多寡來分類的，因此分級的C或D類可能對胎兒的危害是與X類相似的。此分級常是為了開藥的醫師而設計的，而非著墨於不慎的使用。舉例來說，口服避孕藥因在妊娠時使用沒有任何的益處，而被歸類於X類，但若不知自己懷孕而不慎使用，其實它並沒有任何致畸型之風險，但却與其他藥物同屬X類。再者這種分級並不一定能區分出危害是根據動物的資料或是人類的資料還有胎兒發育毒害的機率、嚴重度和種類。

澳洲版的懷孕分級與美國版有些不同，主要是在B類中增加了次分類，是由處方藥諮詢委員會 (Advisory Committee on Prescription Medicines, ACPM) 所建立的。

### 澳洲藥物評估委員會對藥物的懷孕分級如下：

**A類：**藥物已經讓大量懷孕婦女或是正在生育年齡的婦女服用，產下畸胎的比率沒有提高，也沒有觀察到任何對胎兒造成直接或間接傷害的反應。

**B1類：**藥物僅讓少量懷孕婦女或是正在生育年齡的婦女服用，產下畸胎的比率沒有提高，也沒有觀察到任何對胎兒造成直接或間接傷害的反應。  
動物實驗沒有證據顯示會增加胎兒傷害的可能性。

**B2類：**藥物僅讓少量懷孕婦女或是正在生育年齡的婦女服用，產下畸胎的比率沒有提高，也沒有觀察到任何對胎兒造成直接或間接傷

害的反應。

僅有不適當的動物實驗或是缺乏動物實驗，但在可取得的實驗結果中顯示沒有增加胎兒傷害的可能性。

**B3類：**藥物僅讓少量懷孕婦女或是正在生育年齡的婦女服用，產下畸胎的比率沒有提高，也沒有觀察到任何對胎兒造成直接或間接傷害的反應。  
動物實驗的證據顯示增加胎兒傷害的可能性，但在人體的重要性仍無法確定。

**C類：**由於藥物本身的藥理作用，已經導致或是懷疑會對胎兒或新生兒產生有害的影響，這些影響可能可以復原。

**D類：**藥物已經、或是懷疑已經升高胎兒產生畸形的可能性，或是預期會升高胎兒產生畸形的可能性及造成不可復原的傷害。這些藥物也可能有藥理學的副作用。

**X類：**藥物有很高的風險會對胎兒造成永久性的傷害，因此完全不可以讓懷孕婦女或是有可能已經懷孕的婦女使用。

B類的次分類雖然提供了額外的資訊以幫助評估藥物的風險與藥效，但是也呈現了次分類系統的問題：即是缺乏或是僅有不適當的人體試驗的資料，因此只能根據動物試驗的結果進行分類。進一步地說，分為B類的藥物並不見得比C類的藥物更安全。D類藥物並非絕對禁止懷孕婦女使用，在某些案例中，會將有疑慮的藥物分為D類。

### 德國則又是另一種分類系統：

**Gr 1:** 經過多次的臨床人體試驗和動物試驗，都無法證明出為對胎兒存在毒性或致畸風險的藥物。

**Gr 2:** 經過多次的臨床人體試驗都無法證明出會對胎兒存在毒性或致畸風險的藥物。

**Gr 3:** 經過多次的臨床人體試驗，都無法證明出對胎兒存在毒性或致畸風險，但於動物試驗樣本中發現對胎兒存在毒性或致畸的風險。

**Gr 4:** 缺乏適當的且良好控制的臨床人體試驗，但於動物試驗中無法證明出會對胎兒有毒性或致畸的藥物。

**Gr 5:** 缺乏適當的且良好控制的臨床人體試驗。

**Gr 6:** 缺乏適當的且良好控制的臨床人體試驗，但於動物試驗樣本中發現對胎兒存在毒性或致畸的風險。

**Gr 7:** 該藥物最少會對第一孕期的人體存在毒性或致畸風險。

**Gr 8:** 該藥物對第二和第三孕期的胎兒有存在毒性風險。

**Gr 9:** 該藥物存在引起產前的併發症或異常情況的風險。

**Gr 10:** 該藥物存在影響胎兒激素的風險。

**Gr 11:** 該藥物已知對胎兒存在著造成致畸或致癌的風險。

以下分別列出美國醫療補助計劃(Medicaid program)中的孕婦(>40%的妊娠婦女)使用最多的二十種藥物及最常使用的10種D級及10種X級的藥物作為參考(6)。

### 使用最多的20種藥物：

- 1.Nitrofurantoin
- 2.Metronidazole
- 3.Amoxicillin
- 4.Arithromycin
- 5.Promethazine
- 6.Cephalexin
- 7.Codeine and acetaminophen
- 8.Terconazole
- 9.Hydrocodone and acetaminophen
- 10.Albuterol
- 11.Acetaminophen
- 12.Metoclopramide
- 13.Ibuprofen
- 14.Penicillin V
- 15.Clindamycin
- 16.Miconazole
- 17.Fluconazole
- 18.Sulfamethoxazole and trimethoprim
- 19.Amoxicillin and clavulanate
- 20.Ampicillin

### D級的藥物：

- 1.Codeine
- 2.Hydrocodone
- 3.Ibuprofen

- 4.Sulfamethoxazole
- 5.Hydrocortisone
- 6.Triamcinolone
- 7.Propoxyphene
- 8.Sertraline
- 9.Oxycodone
- 10.Prednisolone

### X級的藥物：

- 1.Hormonal contraceptives
- 2.Temazepam
- 3.Atorvastin
- 4.Warfarin
- 5.Simvastin
- 6.Estrogens
- 7.Tazarotene
- 8.Misoprostol
- 9.Flurazepam
- 10.Lovastatin

藥物從母體血漿擴散到母乳的程度一般而言很低，平均大概只有母體劑量的1-2%，藥物擴散的比率和影響受到以下幾點因素影響：

1. 藥物分子量的大小
2. 脂溶性的高低
3. 蛋白質結合的程度
4. 藥物離水性的程度
5. 與哺乳的相對時間

### 至於哺乳時用藥的分類，美國小兒科醫學會把它分成六個等級(2)：

1. 哺乳時禁忌使用
2. 哺乳時若濫用、過量，有報告會引起不良的影響
3. 哺乳時放射活性化合物需要暫時停止使用
4. 哺乳時使用對嬰兒影響未明，但仍要擔心可能的影響
5. 哺乳時使用對某些嬰兒會有顯著的影響，須特別小心的使用
6. 哺乳時使用是適合的(compatible)

妊娠和泌乳時用藥的決定應是因人而異，而牽涉到一個複雜的母體、胎兒和幼兒益處/危害的考量，因此美國食品藥物管理局在2008年5月提出一個新的分類規則(Pregnancy and lactation labeling rule or final rule)(PLLR)，而在2015年6月30日開始生效，並在2020年6月全面移除藥物上的ABCDX 分類(7)。它細分為妊娠、泌乳，女性和男性在生育上

的影響三個部份，用來描述在真實世界的環境中，妊娠的婦女如果需要用藥時，對母體、胎兒和哺餵母乳的幼兒所帶來的潛在好處和危害。新的分類則是將目前使用的妊娠(pregnancy)，待產(labor)和生產(delivery)的部份合併成為一個妊娠(pregnancy)的部份，將提供妊娠的婦女使用此藥物之充分的資料包含劑量和對發育中的胎兒可能的危害；原來哺餵母乳的母親(nursing mothers) 重新命名為泌乳(lactation)的部份，將提供哺餵母乳時使用藥物之適切的資料，包含藥物在乳汁中的含量及對哺餵幼兒的影響；女性和男性在生育上的影響則提供藥物在使用前、使用中或使用後是否必須作妊娠試驗或避孕等措施之專屬知識或是否有人類或動物資料建議藥物對生育可能的影響。

妊娠和泌乳的部份將包含危害的摘要，臨床上的考量，和數據資料三個次標題。

### 妊娠的部份

#### 危害的摘要

是以一句話的結論來記述此藥增加四種發育異常:構造異常、胚胎和胎兒死亡率，損害生理功能、改變發育的可能性。

危害的摘要會陳述它是根據動物或人類的資料，更多的危害結論會指出不同發育異常的可能性，劑量的影響，暴露時間長短的影響和暴露時週數的影響。

如果只有動物的資料，則胎兒危害的摘要只會包含危害的結論。但如果有人類的資料，則危害的結論後面就會接上一個段落描述藥物對胎兒的影響中最重要的資料，在可能的範圍內，這些故事會包含特殊的發育異常。舉神經管缺陷為例，它的機率、嚴重程度、可逆性和異常矯正的可能性，和危害的劑量，暴露時間和暴露的週數的效應；對一般人的危害及對特定疾病人的危害。

#### 臨床的考量

臨床上考量的部份會指出妊娠或泌乳時被諮詢及開藥時須注意的三個主題

#### 1. 非故意的暴露

這部份會描述在孕婦未知自己已懷孕時此藥對早期的妊娠已知或預測對胎兒可能的危害，包括劑量、使用週數、使用時間長短的資料

#### 2. 妊娠婦女開藥的決定

- a. 對於藥物治療的疾病本身對妊娠的婦女或胚胎及胎兒的危害
- b. 妊娠及產後期間藥物劑量的調整
- c. 此藥物對妊娠時獨特的不良反應
- d. 任何介入的必要(使用時)(例如血糖的監測等)
- e. 藥物使用對新生兒可能造成的併發症，包括嚴重性，可否恢復，和介入的必要

### 3. 藥物在待產或生產的效應

- a. 藥物對母體、胎兒/新生兒的效應
- b. 待產和生產期間的長短
- c. 可能的併發症，包含必須介入的，之後的生長、發育、和幼兒時功能的成熟。

### 數據

數據的部份會在可應用的數據上作更詳盡的討論，人類的數據會放在動物數據之前。這一部份包含：

1. 研究型態的描述
2. 使用動物的種類
3. 暴露劑量的資料
4. 任何確定胎兒發育異常及有害結果的性質（種類）
5. 動物的數據，就我們所知此藥物暴露和作用的機轉在動物vs人類的解釋

### 泌乳部份

#### 危害的摘要

如果適當的，包含一個使用藥物是否適合於哺餵母乳的陳述

1. 藥物對乳汁製造的影響
  2. 藥物是否會呈現於母乳（如果會，其濃度？確定或估計嬰兒每日的劑量）
  3. 藥物對乳汁哺乳幼兒的影響
  4. 危害/好處的陳述
- 如果不知，必須明白陳述

#### 臨床上的考量

1. 減少乳汁哺餵幼兒暴露的方法，像餵奶時間或擠奶、丟棄乳汁
2. 藥物潛在的影響和對這些影響如何追蹤或反應
3. 餵奶時劑量的調整

### 數據

1. 必須依據已發表的文獻完整的回顧並根據藥物警戒的資料隨時要更新
2. 描述臨床哺餵的研究/數據
3. 描述動物哺餵的研究（只在沒有人類數據時）

### 女性和男性在生育上的影響

1. 使用藥物前、中或後建議或需要作妊娠的試驗和/或避孕
2. 人類和/或動物資料建議藥物與生育的關聯性和/或會造成著床前的損害

### 結論：

1. PLLR的履行是一種漸進的過程，需要2-4年
2. PLLR根據可應用的數據清楚地描述，提供一個更有結構性的藥品分級，幫忙醫師在開立處方時，能就藥品複雜性的風險/好處與病人作良好的溝通
3. PLLR需要所有利益相關者的努力，將目前尚未有數據可應用的部分填滿

### 相關用藥的資訊，可上網查詢：

1. [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (Pregnancy and Lactation Labeling Final Rule) (Draft Guidance for Industry) (Physician's Labeling Rule Requirements for Prescribing Information)
2. [Drugs@FDA](mailto:Drugs@FDA)
3. [Daily Med\(National Library of Medicine\)](http://www.nlm.nih.gov)
4. [LactMed\(National Library of Medicine\)](http://www.nlm.nih.gov)
5. [CDC\(Centers for Disease Control\)](http://www.cdc.gov)
6. 行政院衛福部藥物資訊網-用藥諮詢服務
7. [KingNet國家網路醫院-藥物諮詢診療室\(學名\)](http://www.kingnet.gov.tw)
8. [www.micromedex.com](http://www.micromedex.com)
9. <http://www.reprotox.org>
10. <http://www.otispregnancy.org>

### 參考資料：

1. *Drugs in Pregnancy and Lactation 17th edition*, Briggs, et al. DRUGS for PREGNANT and LACTATING WOMEN 3rd EDITION, CARL P. et al.
2. *Obstetrics Normal and Problem Pregnancies 5th edition*, Gabbe, et al.
3. *Williams OBSTETRICS 25th edition*, CUNNINGHAM, et al.
4. <https://zh.wikipedia.org/wiki/懷孕分級>
5. FDA PREGNANCY CATEGORIES. 2012-10-31
6. OBSTETRICS & GYNECOLOGY VOL 126, NO.3, SEPTEMBER 2015, P.465-473
7. [www.fda.gov](http://www.fda.gov)



# 早發性及晚發性胎兒生長遲緩 (early and late fetal growth restriction)之探討

台北馬偕紀念醫院婦產部高危險妊娠科 陳德嫻醫師/陳震宇主任

## 病例

### 個案A

28歲女性，G3P0，有慢性高血壓病史，在懷孕前就使用降血壓藥物控制。在妊娠27週時發現胎兒生長遲緩(fetal growth restriction, FGR) (estimated body weight (EBW): 650 gm)及臍動脈(umbilical artery)出現absent end-diastolic velocity (AEDV)的狀況。和孕婦與家屬解釋後建議持續血壓控制及密集的門診追蹤。在懷孕28週持續有FGR及AEDV的狀況，加上高血壓 (BP:184/128 mmHg)於是收入院治療。入院後給予IV MgSO<sub>4</sub> for fetal neuroprotection及 IM betamethasone for fetal lung maturity。入院第二天胎兒監視器發現胎心音出現minimal variability，胎兒生理評估(biophysical

profile, BPP) 6分，uterine artery pulsatility index (PI): 1.17 (75th-95th percentile)，middle cerebral artery (MCA) PI: 1.31 (5th-25th percentile)，umbilical artery 已出現reverse end-diastolic velocity (REDV)，ductus venosus (DV) pulsatility index for veins (PIV): 0.73 (75th-95th percentile)，aortic isthmus PI: 3.12 (75th-95th percentile)。因為持續高血壓，BPP 6分無改善，及umbilical artery REDV的狀況，與孕婦及家屬討論後安排緊急剖腹生產手術。新生兒出生體重682公克，因極低出生體重(extremely low birth weight)及早產併發症目前仍住院治療中。

### 個案B

37歲女性，G1P0，經由人工授精(IUI)輔助懷



孕，懷孕26週時因早產性子宮收縮入院接受藥物治療。在懷孕26~30週安排超音波檢查胎兒體重在正常範圍。但是到了懷孕32週，開始出現FGR的現象(EBW < 10th percentile)，umbilical artery S/D ratio 也升高(S/D ratio: 2.97)。胎兒監視器顯示胎心音變異性正常。在懷孕34週超音波檢查uterine artery PI: 1.27 (> 95th percentile)，EBW: 1550 gm (< 5th percentile)。此外umbilical artery PI: 1.25 (75th-95th percentile)，MCA PI: 1.20 (5th-25th percentile)，cerebroplacental ratio (CPR): 0.96 (< 5th percentile)，DV PIV: 0.82 (> 95th percentile)，aortic isthmus PI: 3.06 (75th-95th percentile)。因為FGR，懷孕期間持續三週胎兒體重無明顯增加及超音波doppler變化，與孕婦和家屬討論後，進行剖腹生產手術。出生後胎兒因早產住院接受治療，治療後恢復良好順利出院。

## 討論

1. Early和late FGR的定義及臨床表現的差異
2. 評估early和late FGR的方式
3. FGR的處理原則
4. FGR生產前是否需要給予corticosteroid 及 magnesium sulfate?

### 1. Early和late FGR的定義及臨床表現的差異

造成FGR的原因有很多，包括孕婦的因素（腎臟功能異常，自體免疫疾病，高血壓等）、多胞胎、先天感染、藥物使用、胎兒先天性基因染色體或是構造異常等。在懷孕過程中我們大多使用超音波來評估胎兒的體重，如果測量出來體重小於對應週數10th percentile，就需要進一步去做其他的檢查來評估胎兒的狀況。一開始可以先使用超音波檢查排除構造上的異常，也可以做羊膜穿刺檢查排除染色體的異常。另外，超音波都卜勒(Doppler)測量umbilical artery S/D ratio 或是 PI值來評估胎盤的功能也被很廣泛的使用，配合nonstress test, biophysical profile等檢查來評估胎兒的預後也大大提升了新生兒的預後。

然而，根據研究，在所有的FGR中，週數小於34週的FGR胎兒有89%會出現umbilical artery Doppler異常。相對而言，週數大於34週的FGR胎兒，卻只有47%會有umbilical artery Doppler異常。

由此可見，如果單用umbilical artery doppler 來評估FGR常常容易忽略懷孕週數較大但可能預後不好的FGR。

以懷孕32週為cut-off point，在32週以前出現的FGR定義為early-onset FGR，32週以後為late-onset FGR。兩者的病理機轉有些差異，因此臨床表現也有所差異（表一）。Early FGR的病理機轉是因為villous surface area減少加上impaired trophoblastic invasion。Early FGR 在早期就會出現umbilical artery阻力增加的現象，進一步造成胎兒hypoxia和brain sparing的狀況。最後甚至在ductus venosus Doppler也會出現異常。Late FGR的病理機轉則是因為impaired villous maturation，進一步造成養分氣體交換異常，umbilical artery阻力通常不會被影響。Late FGR病理所造成的結果則是反應在胎兒MCA Doppler的異常以及CPR的降低。

表一、Early and late FGR的差異

	Early	Late
發生率	0.5-1 %	5-10 %
主要面對的挑戰	處置(生產時機)	診斷
和placental disease 相關性	高	低
	70% umbilical Doppler 異常	< 10% umbilical Doppler異常
	60%合併有 preeclampsia	15%合併有 preeclampsia
	重度angiogenic disbalance	輕微angiogenic disbalance
	Hypoxia +	Hypoxia +/-
	Systemic cardiovascular adaptation	Central cardiovascular adaptation
臨床重要性	有natural history, high tolerance	無natural history, 出生後 low tolerance
	高死亡率、高併發症	死亡率和併發症較低，但發生率高

## 2. 評估early & late FGR的方式

除了傳統的non-stress test (NST)和biophysical profile (BPP)之外，配合Doppler parameters檢查來評估胎兒的預後以及決定生產的時機，能夠顯著的降低新生兒酸中毒的情形。

用來評估的Doppler parameters包括：

### (1) Umbilical artery Doppler

有足夠的證據顯示在高危險妊娠群使用umbilical artery Doppler來監測胎兒狀況可以明顯降低胎兒的死亡率。此外，umbilical artery Doppler在診斷early onset FGR也有所幫助，在胎兒缺氧情況惡化前15天即可測出umbilical artery doppler異常表現。但是，只有在大範圍的胎盤功能異常的情況下才會造成umbilical doppler變化，因此對於late onset FGR就不是一個敏感度很高的評估工具。

### (2) Middle cerebral artery (MCA) Doppler

胎兒因為hypoxemia而造成血流動力重新分配。MCA Doppler異常代表胎兒出現brain sparing的狀況。在early FGR可以持續好幾個星期的時間。MCA Doppler異常的胎兒和正常相比，有6倍的機會出現fetal distress，有3倍的機會出現neonatal metabolic acidosis。

### (3) Cerebroplacental ratio (CPR)

計算公式： $MCA PI / umbilical artery PI$ 。相較於單純使用MCA及umbilical artery Doppler, CPR是一個更有效且敏感度更高預測值，尤其是用來評估late FGR的預後。大約有25%的late FGR胎兒CPR會出現異常並且和新生兒不良於後有很大的相關性。

### (4) Ductus venosus (DV) Doppler

DV Doppler在預測胎兒死亡的風險有很重要的角色。無論在哪一個妊娠週數，若DV doppler出現absent或是reversed'a'wave，都表示胎兒有較高的死亡率。有50% cardiotocography異常發生前DV doppler已經出現變化，BPP score異常前3天也可能已經出現DV doppler異常。依據2015年TRUFFLE trial，胎兒因為發現DV Doppler異常而決定提早生產相較於因胎兒心跳異常而決定生產，在孩子兩歲時的神經發育有比較好的預後。

### (5) Aortic isthmus Doppler

在early FGR，aortic isthmus Doppler的異常變化和新生兒的死亡率及神經發育不良預後有關。少部分的late FGR也會出現aortic isthmus Doppler的異常變化。

### (6) Uterine artery Doppler

胎盤trophoblastic spiral arterial invasion不良、妊娠高血壓、子癲前症等都會造成uterine artery Doppler異常。相較於第一孕期，uterine artery Doppler在第二孕期有較好的FGR預測效果。

在late FGR發生placenta injury的機率小於30%，late onset FGR容易被忽略且不容易被診斷出來，大約只有小於50%可以被診斷出來。約有40%的足月死胎是late FGR，在late FGR的新生兒會有較高的機率發生神經學、心血管疾病及代謝的異常。Umbilical artery Doppler在late FGR通常不會有變化，但是MCA、DV Doppler會出現異常。由此可見，若是只有使用umbilical artery Doppler來評估體重較輕的胎兒，很容易忽略late FGR而低估它的adverse perinatal outcomes。總體來說，對於體重較小的胎兒，若有這三種情況出現即可預測FGR有不良的預後(1) EBW < 3th percentile, (2) uterine artery PI > 95th percentile, (3) CPR < 5th percentile。

## 3. FGR的處理原則（表二）

依據Figueras F及 Gratacós E二位學者對FGR的分期，FGR依病情變化的嚴重程度建議的處理方式如下：



表二、FGR的處理原則（表二）

分期	病理變化	符合任一標準	追蹤	建議生產週數/方式
I	體重小 輕微的胎盤功能不全	EFW < p3 CPR < p5 UA PI > p95 MCA PI < p5 UtA PI > p95	每週1次	37週/催生
II	嚴重的胎盤功能不全	UA AEDV Reverse AoI	每週2次	34週/剖腹生產
III	胎兒輕微酸中毒	UA REDV DV-PI > p95	1-2天	30週/剖腹生產
IV	胎兒嚴重的酸中毒	DV reverse a flow cCTG < 3 ms FHR decelerations	12小時	26週/剖腹生產

#### 4. FGR生產前是否需要給予corticosteroid 和 magnesium sulfate?

在33 6/7週之前生產建議使用corticosteroid來改善早產兒的預後。另外，如果孕婦妊娠34 0/7至36 6/7週且有可能在7天內生產，加上之前並未使用過corticosteroid也建議給予。如果是在32週以前生產，也可以考慮使用magnesium sulfate來做 neonatal neuroprotection。

參考資料：

1. The American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol* 2019;133:e97-109.
2. Nawathe A, Lees C. Early onset fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;38:24-37.
3. Oros D, Ruiz-Martinez S, Staines-Urias E, Conde-Agudelo A, Villar J, Fabre E, et al. Reference ranges for Doppler indices of umbilical and fetal middle cerebral arteries and cerebroplacental ratio: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53:454-64.
4. Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:S790-S802.e1.
5. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, et al. 2

year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 2015;385:2162-72.

6. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther* 2014;36:86-98.





# 台灣周產期醫學學會會訊

TAIWAN SOCIETY OF PERINATOLOGY