



台灣周產期醫學會會訊

TAIWAN SOCIETY OF PERINATOLOGY

發行人：洪泰和

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：葉長青

學會傳真：(02)2381-4234

E-mail: tsop23816198@gmail.com

2021 10



題目：愛河

作者：許德耀 2012

尺寸：80F(145.5×112.0cm)

背景：

愛河發源於高雄市八卦寮，流經高雄市區，為高雄主要河川之一，是城市的母親之河，不同區段有不同美麗的風貌。

1 理事長的話

2 產前診斷單純心室中膈缺損之 病例報告與文獻回顧

6 感染新冠肺炎之孕婦在生產時對母體和 周產期結果的影響：英國世代研究

9 周產期醫學會會訊 十月 產科文獻選讀以及介紹

理事長的話

9月4日下午在台大兒童醫院舉行「周產期醫學夏季研討會」，由於疫情的關係，當日採取現場與線上同時進行的方式。台大施景中醫師、台北長庚陳彥廷醫師、台大林芯杼醫師、以及國泰陳俐瑾醫師，分別就產後大出血的處置、產前胎兒超音波檢查的重點、產前帶因篩檢的介紹、以及人工生殖懷孕後的照護等課題進行演講，內容精彩，共計有284位聽眾參與。我們的教育訓練沒有因為疫情的影響而停止，接下來還有由詹德富秘書長規劃在11月21日進行「周產期醫學秋季研討會」活動，節目內容會在近日再向各位會員公布。

9月17日泰和代表學會出席衛福部響應世界衛生組織病人安全日記者會。今年世界病安日的主題為「孕產兒安全（Safe maternal and newborn care）」，期望提高對孕產婦、新生兒安全重要性的認識。而衛生福利部為提升孕產安全，列出六大風險主題，包括：1. 妊娠高血壓、子癲前症；2. 胎兒窘迫；3. 植入性胎盤/前置胎盤；4. 胎盤早期剝離；5. 產後大出血；6. 羊水栓塞/靜脈栓塞等，預計以「事前準備」、「辨識與預防」、「緊急應變」、「檢討與學習」四大架構分別發展風險管控範本，供醫療機構及助產機構參考使用。這些內容也是我們致力於周產期醫學的同仁們必須努力的重點方向。

12月5日將在台北張榮發基金會國際會議中心舉行年會及會員大會。這次年會的演講規劃分為四大主題，分別是「周產期醫學的新聞議題」、「產前檢查新知」、「跨專科對話」、以及「提升孕產婦照護品質」。在「周產期醫學的新聞議題」部分，我們邀請王伊蕾醫師分享她在阿富汗行醫的經歷，以及令人印象深刻的病例；台大戴怡芸醫師談新冠肺炎孕產婦的照護準則，並分享實際照顧新冠肺炎產婦的經驗；以及林靜儀醫師就一位婦產科醫師和曾任立法委員的身分，談性別平權與周產期醫學的議題。在「產前檢查新知」方面，我們邀請彰基吳琬如醫師解說產前遺傳檢驗偽陰性的成因，以及在諮詢時應注意的事項；還有中國醫藥大學附設醫院腎臟科陳怡儒醫師介紹「Pregnancy-associated thrombotic microangiopathies」，尤其著重在atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)，這些我們產科醫師可能輕忽的重大併發症。在「跨專科對話」部分，我們邀請烏恩慈醫師來談孕期肌力訓練推廣的經驗與展望；長庚醫院復健部陳柏旭教授解說常見孕期骨骼肌肉疾患的診斷與治療；我們還安排台北榮總葉長青醫師以及亞東醫院心臟科吳彥雯醫師就子癲前症和周產期心肌炎進行演講，題目分別是「Preeclampsia: an update from Obstetricians」以及「Peripartum cardiomyopathy: learning from Cardiologists」。在「提升孕產婦照護品質」部分，有馬偕醫院陳宜雍醫師解說2020年度生育事故救濟報告；新店耕莘醫院賴廷榮醫師就實證醫學角度談黃體素在先兆性流產和早產的預防與治療；林口長庚醫院內視鏡科吳凱筠醫師分享腹腔鏡式子宮頸環紮手術在處理子宮頸閉鎖不全的經驗；以及台北長庚初福傑醫師談孕程中期貧血篩檢與處置。歡迎各位會員到場聆聽，相信一定會有非常充實的收穫。

值此疫情趨緩、秋高氣爽之際，祝福各位身體健康，期待和您們在年會相聚。

洪泰和 醫師



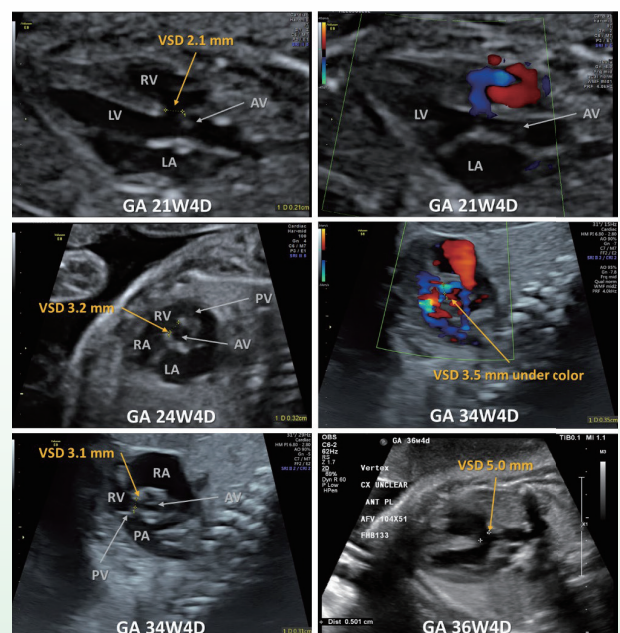
產前診斷單純心室中膈缺損之病例報告與文獻回顧

臺北榮民總醫院 婦女醫學部 陳冠宇醫師/葉長青醫師

病例報告

張女士，37歲，G1P0，過去無其他特殊病史。本次為自然懷孕，初期產前檢查均正常，第二孕期接受羊膜穿刺檢查顯示染色體套數正常，孕婦在妊娠21週接受高層次超音波檢查，發現胎兒心室中膈缺損(Ventricular septal defect, VSD)，其他無顯著結構異常。後續產檢追蹤情況良好，並無額外併發症出現。此孕婦於39週順利生產，胎兒體重3052克，身長48.4公分，出生後第一分鐘與第五分鐘的Apgar Score分別為8與9分。新生兒出生以後接受心臟超音波追蹤，診斷為Type II 心室中膈缺損7.1mm，合併雙向血流分流(Bidirectional shunt)與開放動脈導管(PDA)1.7mm。新生兒出院前再接受一次心臟超音波檢查，顯示無鬱血性心臟情況，改門診追蹤治療。新生兒後續每個月接受心臟超音波追蹤，顯示VSD有慢慢縮小的趨勢，最後一次追蹤為出生後1歲10個月，超音波顯示心室中膈缺損面積縮小為4.2mm，且無鬱血性心衰竭情況。〈圖一〉

圖一：產前超音波診斷



簡介

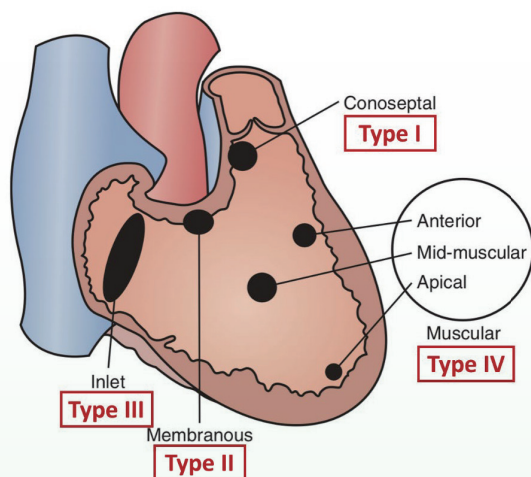
心室中膈缺損(VSD)是新生兒最常見的先天性心臟病之一，佔兒童先天性心臟病比例為25-30%。大部分心室中膈缺損為單一發現(Isolated)，但可能合併其他心臟異常，例如心房中膈缺損(atrial septal defects)、右主動脈弓(right aortic arch)、肺動脈狹窄(Pulmonic stenosis)；也有可能是構成複雜性心臟病的其中一項結構異常，例如法洛氏四合症(Tetralogy of Fallot)、大動脈轉位(Transposition of great arteries)。

單純性心室中膈缺損(Isolated VSD)未合併其他心臟或是器官異常的發生機率約為千分之三(0.3%)。單純性心室中膈缺損的案例在近幾十年新生兒盛行率有所上升，大部分的個案為不需手術類型的心室中膈缺損(Non-surgical perimembranous and muscular defects)，目前推測可能原因為超音波儀器與診斷率的進步使得診斷率上升。心室中膈缺損為左心室與右心室不正常的交通，造成兩心室血液互通，雖然大部分的心室中膈缺損在兩歲以前會自動癒合，但是較大的心室中膈缺損自動癒合的機率較低，也可能造成新生兒肺動脈高壓、心室功能不良或是增加心律不整發生機率。

分類

心室中膈缺損依據缺損的位置可分為一到四型，依照不同命名法則也有許多別稱。附圖為各種型別在右心室切面的相關位置。<圖二>

圖二：從右心室綜觀心室中膈缺損四種類型



圖片引用至 Callen's Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology-6th edition, Figure.13-43

第一型(Type I)：

- **別名：**Conalseptal, Supracristal, Conal, Infundibular, Muscular-outlet, Double-committed, Juxtarterial, outlet, right-ventricular outlet, sub-arterial, subarterial, sub-pulmonary.

- **位置：**右心室出口位置缺損，位於心室上脊(crista supraventricularis)之上方，肺動脈瓣之下方。
- **影響：**為新生兒最少見的型別(5%)。因為靠近半月瓣(Semilunar valves)，讓主動脈瓣缺乏支撐，易造成主動脈瓣脫垂與逆流，出生後容易有心衰竭的症狀，此類型的缺損通常不會自主癒合。

第二型(Type II)：

- **別名：**Conoventricular (Membranous or Malalignment type), Perimembranous-outlet, Membranous.
- **位置：**位於心室的膜性中膈(Membranous septum)，心室上脊(crista supraventricularis)之下方，有時候會延伸到肌肉部(Muscular septum)，因此常稱為Perimembranous type。
- **影響：**為新生兒最常見的心室中膈缺損(75-80%)，因為靠近三尖瓣，三尖瓣的間隔小葉有時會形成一個囊袋，減少左右心室血液分流，此類型大部分會自主癒合。

第三型(Type III)：

- **別名：**Atrioventricular canal, Inlet, Perimembranous-inlet
- **位置：**位於房室瓣(AV valve, tricuspid and mitral valve)下方，心室膜性中膈的後下方(posterior inferior to membranous septum)。
- **影響：**佔新生兒心室中膈缺損比例為5-8%，大部分不會自主癒合。

第四型(Type IV)：

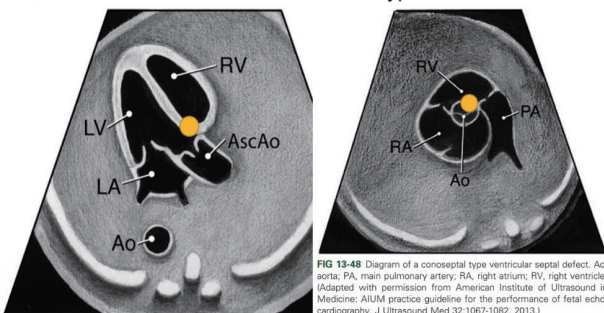
- **別名：**Muscular, Trabecular, Muscular-inlet
- **位置：**位於肌肉中膈(Muscular septum)，可細分為Anterior/Mid-muscular/Apical
- **影響：**為新生兒第二常見心室中膈缺損(15-20%)，有研究指出此為產前最常診斷的型別(87.1%)。此型別常為多發性，影像表現類似乳酪狀(Swiss cheese appearance)，此類型大部分會自主癒合，因此出生後盛行率隨年齡上升而下降。

產前超音波診斷

評估胎兒心臟結構異常最適當的時間為20-24週，整體而言大於2-3mm的心室中膈缺損可由超音波檢測出來(2D gray scale)，有些微小的心室中膈缺損需要搭配彩色督卜勒超音波(Color Doppler)輔助診斷[1]，特別是第四型的心室中膈缺損(Type IV, Muscular type)。英國ISUOG協會於2013年臨床診療指引[2]建議胎兒心臟檢查需包含以下切面：Four-chamber view(FCV), left ventricular outflow

tract view (LVOT), right ventricular outflow tract view (RVOT), three-vessels view (3VV), three-vessels and trachea view (3VT). 美國AIUM協會於2013年臨床診療指引[3]除上述切面以外，也建議加入以下切面：bicaval view, aortic arch view, ductal arch view, high short-axis view, and low short-axis view. 超音波影像角度也會影響到心室中膈缺損的判讀，例如在Four-chamber view的切面，若心尖朝上(Apical view)，心室中膈的角度與超音波探頭過於平行，可能會造成假陽性的情況，改善方法是上心尖朝向畫面3點鐘或9點鐘方向，使心室中膈垂直探頭，有時搭配彩色督卜勒超音波(Color Doppler)輔助量測。Four-Chamber view可以偵測大部分的Type III & IV 心室中膈缺損。但是單一使用FCV並無法排除所有心室中膈缺損(尤其是Type I & Type II 心室中膈缺損)，此時需搭配LVOT與 Short-axis view 確認膜性中膈(membranous septum) 完整與否。下面引用Callen's Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology – 6th edition 的圖片解釋不同類型心室中膈缺損。 < 圖三至圖六 > 有些時後在產前超音波並沒辦法完整區分Type I 或是 Type II 心室中膈缺損，需要出生後進一步診斷。

圖三：心室中膈缺損 Type I



圖片引用至 Callen's Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology-6th edition, Figure.13-48

圖四：心室中膈缺損 Type II

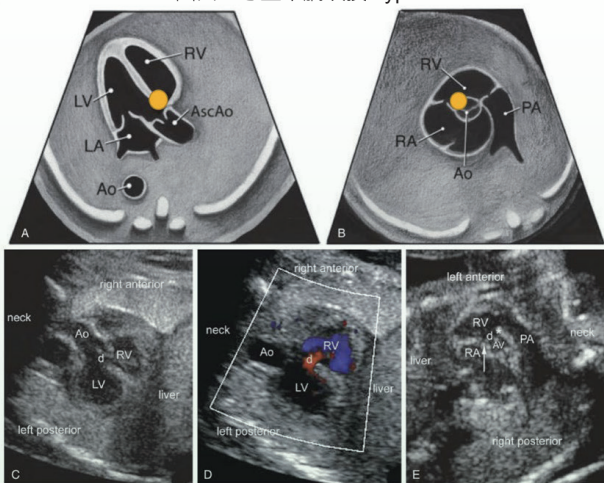


FIG 13-44 Diagrams and sonograms of membranous (also known as perimembranous) ventricular septal defects by two-dimensional and color Doppler imaging. A membranous defect is typically bordered by the tricuspid valve and the aortic valve and is best seen in a left ventricular outflow tract view or a high short-axis view, as shown by the asterisks in A and B, and the letter "d" in C through E. There is remnant outlet septum seen in E (asterisk) anterosuperior to the defect. By color Doppler (D), shunting across the defect is typically bidirectional; in this image there is left-to-right shunting in a systolic frame. Ao, aorta; AscAo, ascending aorta; RV, right ventricle; LV, left ventricle; RA, right atrium; PA, main pulmonary artery; LV, left ventricle.

圖片引用至 Callen's Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology-6th edition, Figure.13-44

圖五：心室中膈缺損 Type III

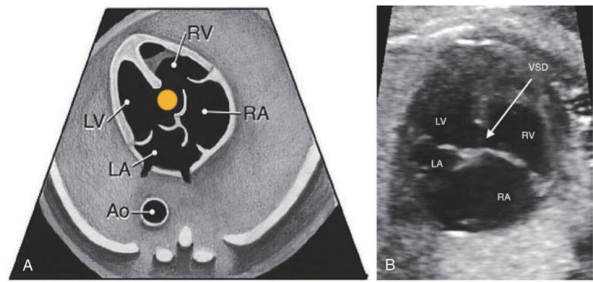


FIG 13-47 Diagram (A) and sonographic image (B) of atrioventricular canal type (also known as perimembranous inlet) ventricular septal defects (VSDs). VSDs are indicated by an asterisk in A, and the arrow in B. Note that there are two atrioventricular valves, and there is no primum atrial septal defect in this defect. Ao, aorta; LA, left atrium; LV, left ventricle; RA, right atrium; RV, right ventricle. (A, Adapted with permission from American Institute of Ultrasound in Medicine: AIUM practice guideline for the performance of fetal echocardiography. J Ultrasound Med 32:1067-1082, 2013.)

圖片引用至 Callen's Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology-6th edition, Figure.13-47

圖六：心室中膈缺損 Type IV

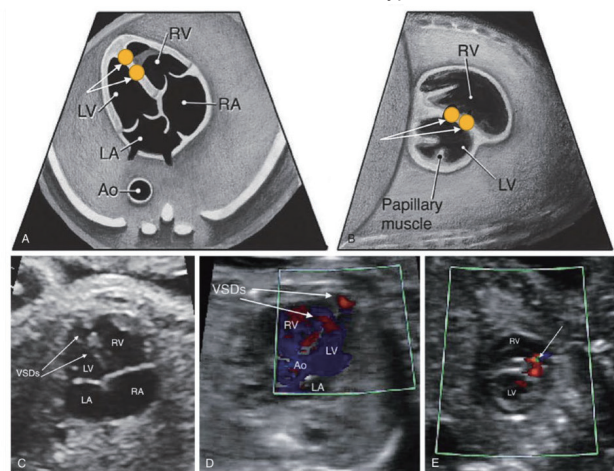


FIG 13-46 Diagrams and sonographic images of muscular ventricular septal defects (VSDs). The VSDs are indicated by the arrows. The first diagram (A) and the images in C and D show a midmuscular and apical muscular VSD. The second diagram (B) shows two midmuscular defects, and E shows an anterior muscular defect. Ao, aorta; LA, left atrium; LV, left ventricle; RA, right atrium; RV, right ventricle. (A, Adapted with permission from American Institute of Ultrasound in Medicine: AIUM practice guideline for the performance of fetal echocardiography. J Ultrasound Med 32:1067-1082, 2013.)

圖片引用至 Callen's Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology-6th edition, Figure.13-46

染色體檢查

當發現心室中膈異常的個案，都必須考慮是否需要做染色體基因檢查。一篇回溯性研究[4]收集171位產前診斷心室中膈缺損的胎兒，有46% (79位)的胎兒有基因異常。但是細部分析這79位個案，發現78位有基因異常的胎兒都會合併其他異常：頸部透明帶變厚(Increased nuchal translucency)、心臟外結構異常(Extracardiac anomalies)、或是非整倍體風險上升(Increased risk for aneuploidy)。在這171位個案中若扣除掉上述其中一種合併異常，會剩下40位胎兒(Normal NT, without extracardiac anomalies, and low risk of aneuploidy)，其中只有一位有基因異常，基因異常比例為2.5%(1/40)。

某些特定的心室中膈缺損若合併其他心臟結構異常，會使基因異常風險上升。例如：若初期懷疑Type III VSD，但後續追蹤發現實際上是心房心室中膈缺損(Atrioventricular septal defect, AVSD)，此胎兒為唐氏症的風險上升為50%；若Type II VSD合併肺動脈狹窄或有主動脈弓，此胎兒為22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome)的風險上升為25%；若VSD伴隨著polyvalvular disease的話，此胎兒為Trisomy 13 或Trisomy 18的風險顯著上升。

若為單純性心室中膈缺損(尤其是Muscular型)，其基因異常的比例是相當低的。一篇統計248位胎兒診斷單純性心室中膈缺損的研究[5]，有32位為Perimembranous type (inlet & outlet)，剩餘216位為Muscular type (Mid-muscular & Apical muscular)。其中只有三位有染色體異常，而三位中只有一位染色體的異常有臨床意義(22q11.2 deletion)(此為Perimembranous type)，另外兩位染色體異常沒有臨床意義(inv (7) (q11q22) pat & der (13;14) (q10;q10) dn)(皆為Muscular type)。總體而言，有臨床意義的基因異常占整體比例只有0.4% (1/248)，Perimembranous type之中臨床顯著的基因異常比例為3.1%(1/32)，Muscular type 之中無臨床顯著的基因異常個案(0/216)。

後續追蹤

單純性心室中膈缺損在懷孕期間通常不會造成明顯血流動力學阻礙，因為在子宮內懷孕時，左右心室的壓力差變化不大，即使有大面積的心室中膈缺損，也只有少量的兩心室交通分流(Shunts)。妊娠期間診斷心室中膈缺損，通常不需要特別處理，但是必須仔細檢查是否合併其他心臟結構異常或是其他器官異常。

心室中膈缺損若面積過大，出生後會造成較嚴重的左到右分流(L to R shunts)，易造成新生兒鬱血性心衰竭、肺動脈高壓。除此之外，第一型的心室中膈缺損容易合併主動脈脫垂與主動脈血流逆流，增加左心室衰竭風險。因此，胎兒出生以後應盡快進行心臟評估。

新生兒評估心室中膈缺損面積可藉由量測VSD直徑與主動脈瓣膜環的直徑的比值(VSD/aorta ratio)來評估，若比值<0.5則定義為小缺損(Small VSD)，若比值≥0.5則定義為大缺損(Large VSD)。開刀原則則是以肺血流量與全身血流量的比值(Qp/Qs)來決定(正常時：Qp/Qs=1)。如果Qp/Qs比值 >2，表示由左心至右心的血液分流大，則建議開刀治療。如果這個比值介於1.5~2之間，則建議藥物治療再加上密切的追蹤。如果這個比值 < 1，表示新生兒肺部的病變已經影響右心的血液灌流，嚴重肺動脈高壓反而造成由右至左的反向血液分流，此時就會有嚴重發紺的情形出現(Eisenmenger's reaction)，須立即處理。

Type I & III型心室中膈缺損通常不會自主癒合，需要在出生後一兩歲時接受手術治療。小面積 Type II與 Type IV型心室中膈缺損通常會在出生後兩歲以內自主癒合，其中Type IV型癒合比例高於Type II型心室中膈缺損，而有一小部分Type IV型心室中膈缺損甚至在第三孕期即自主癒合[6]。研究指出只有13% Type IV型心室中膈缺損需要手術治療，相比Type II型心室中膈缺損有50%需要手術矯正。若Type II與Type IV型心室中膈缺損面積過大，也有可能需要手術治療。整體而言單純性心室中膈缺損預

後良好，即使有些情況必須手術矯正，手術風險相對低(Mortality < 1%)且不太會造成長期後遺症。可能手術副作用為：手術後心律不整(約4%，通常為暫時性)與手術後房室傳導阻滯(AV block)(約1%)。

結論

單純性心室中膈缺損有三大重點：1.大部分會自主癒合；2.可以手術矯正；3.若無血流動力學異常無須特別處理。有鑑於超音波鑑別度與診斷率的提升，可以在懷孕時期及早發現，及早評估是否需做額外基因檢查與及早告知小兒心臟科醫師。若為大面積的心室中膈缺損，建議在合適的醫院進行生產，確保母胎均安。

Reference：

1. Eggebo, T.M., et al., Routine use of color Doppler in fetal heart scanning in a low-risk population. ISRN Obstet Gynecol, 2012. 2012: p. 496935.
2. International Society of Ultrasound in, O., et al., ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013. 41(3): p. 348-59.
3. American Institute of Ultrasound in, M., AIUM practice guideline for the performance of fetal echocardiography. J Ultrasound Med, 2013. 32(6): p. 1067-82.
4. Mosimann, B., et al., Outcome and requirement for surgical repair following prenatal diagnosis of ventricular septal defect. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014. 44(1): p. 76-81.
5. Gomez, O., et al., Isolated ventricular septal defects in the era of advanced fetal echocardiography: risk of chromosomal anomalies and spontaneous closure rate from diagnosis to age of 1 year. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014. 43(1): p. 65-71.
6. Axt-Fliedner, R., et al., Isolated ventricular septal defects detected by color Doppler imaging: evolution during fetal and first year of postnatal life. Ultrasound Obstet Gynecol, 2006. 27(3): p. 266-73.

Books：

- Norton, M. E. (2016). Callen's Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. Elsevier, chapter 13.
- Woodward, P. J., Kennedy, A., & Sohaey, R. (2016). Diagnostic Imaging: Obstetrics (3rd ed.). Philadelphia, PA: Elsevier - Health Sciences Division, section 6.

Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study

感染新冠肺炎之孕婦在生產時對母體和周產期結果的影響：英國世代研究

高雄醫學大學附設中和紀念醫院 婦產部 劉懿徵 醫師/詹德富 教授

簡介

從2019年開始，SARS-CoV-2於全球快速的傳播感染，目前有許多篇文章顯示COVID-19感染在懷孕婦女上比起非懷孕婦女有較高的發病率、死亡率、及重症照護的需求。適時的生產可能會改善感染孕婦的狀況，但也因此早產的發生以及新生兒加護病房的需求也隨之上升。本篇文章旨在於探討於生產時感染SARS-CoV-2的孕婦其對母體及新生兒的影響。

研究設計

本研究為以英國全國孕婦人口為基礎之世代研究，由英國Hospital Episode Statistics (HES)資料庫收錄由2020年5月29日至2021年1月31日間約342,080名單胞胎孕婦生產醫療紀錄，並排除多胞胎孕婦，流程圖顯示於表一。HES資料庫包含所有於英國國民保健署(NHS)下之醫療院所住院孕婦的基本資料及臨床資訊。所有孕婦皆於住院時安排鼻咽或喉嚨採檢PCR測試，孕婦和新生兒之生產紀錄皆完整紀錄於內。

研究記錄的結果包含妊娠24周以上之胎兒死亡、早產、胎兒小於妊娠年齡(SGA)、子癲前症/子癲症、催生與否、生產方式(器械輔助/無器械陰道產、選擇性/緊急剖腹產)、孕婦及新生兒住院天數、新生兒重症照護。

研究族群的特徵資料列於附圖一，以孕婦年齡每五年劃分一族群，以產次之劃分則分為初產、經產(無剖腹)、經產(前胎剖腹)、孕婦懷孕前既有糖尿病或高血壓，且利用多重社會經濟剝奪指數Index of Multiple Deprivation(IMD)將孕婦區分為五個層級進行探討。

統計分析

將感染SARS-CoV-2孕婦、無感染孕婦和新生兒的各項生產狀況結果，利用邏輯回歸分析，將年齡、產次、種族、孕前既有糖尿病或高血壓、孕婦之多重社會剝奪指數進行校正後，得出感染SARS-CoV-2與生產結果關聯性之校正後勝算比(aOR)及95%信心水準。

結果

附圖一，於342,080名收錄之單胞胎孕婦中，有3,527人(10.3人/每1000人)經檢驗確診感染SARS-CoV-2，經統計顯示感染較易發生於年輕、非白種人、既有糖尿病或高血壓、及居住於最為社會經濟剝奪區域之孕婦(IMD level 5)。

附圖二，胎兒死亡比率於感染SARS-CoV-2孕婦(30/3,527 或 8.5人/每1000人)較無感染孕婦(1,140/338,553 或 3.4人/每1000人)為高(aOR, 2.21, 95% CI 1.58-3.11; $P<0.001$)。比較感染SARS-CoV-2孕婦與非感染孕婦之胎兒早產風險(分別為5.8% 和 12.1%, aOR 2.17, 95% CI 1.96-2.42; $P<0.001$)、子癲前症和子癲症率(分別為3.9% 和 2.5%, aOR 1.55, 95% CI 1.29-1.85; $P<0.001$)、緊急剖腹產率(分別27.6% 和 18.5%, aOR 1.63, 95% CI 1.51-1.76; $P<0.001$)皆有顯著的上升。在生產後，感染SARS-CoV-2亦有顯著較長的住院天數及產後六周再入院比率。對於胎兒小於妊娠年齡SGA($P=0.87$)、催生與否($P=0.40$)、或使用器械陰道產($P=0.20$)則無統計上明顯差異。另外能在感染SARS-CoV-2孕婦生產後發現對於新生兒不良結果(aOR 1.45, 95% CI 1.27-1.66; $P<0.001$)、新生兒特殊照護需求率(aOR 1.24, 95% CI 1.02-1.51;

P=0.03)、及新生兒延長住院時間上 (aOR 1.61, 95% CI 1.49-1.75; P<0.001)，相對於非感染孕婦皆有顯著的風險上升。若縮小分析族群至足月(37周以上)生產之新生兒，則在新生兒不良結果(P=0.78)、新生兒特殊照護需求率(P=0.22)、及新生兒四周內再入院比率(P=0.05)上，感染SARS-CoV-2孕婦及非感染孕婦兩族群並無顯著統計差異。

討論

本篇研究顯示感染SARS-CoV-2孕婦之胎兒死亡率及早產風險較非感染孕婦有兩倍以上之上升，且感染SARS-CoV-2孕婦也較易有子癲前症的產生進而導致需要緊急剖腹產，另外在生產後產婦和其新生兒皆可能有較長的住院天數。而在催生與否、器械輔助陰道產、或胎兒小於妊娠年齡SGA上兩族群並無顯著差異。

感染SARS-CoV-2孕婦生產後發現對於新生兒不良結果、新生兒特殊照護需求率、及新生兒延長住院時間上，相對於非感染孕婦皆有顯著的風險上升；但當縮小分析族群至足月(37周以上)生產之新生兒，兩族群間並無顯著差異。

幾乎所有新生兒不良結果與感染SARS-CoV-2孕婦之關聯性，皆能以因感染可能會造成早產風險上升來解釋，但本篇研究無法區分早產原因是為自然

發生或醫源性造成(孕婦因個體狀況之適應症需要中止妊娠進行生產)。

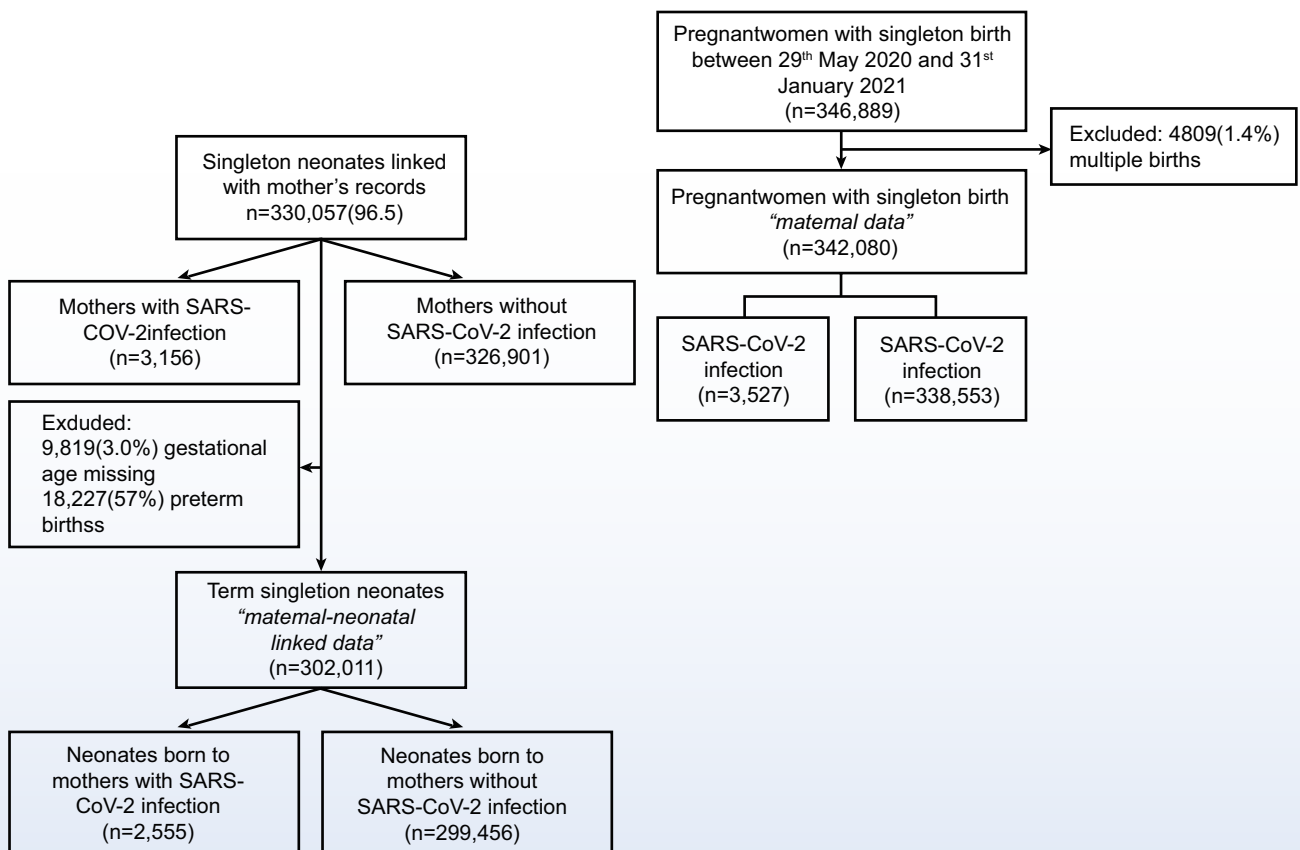
本篇研究提供了感染SARS-CoV-2孕婦產生胎兒死亡風險上升的證據，其可能機轉應與懷孕狀態有相當的關聯性，包含感染SARS-CoV-2造成的胎盤異常發炎，但造成胎兒死亡也可能是孕婦本身原有的孕期相關疾病狀態伴隨著感染SARS-CoV-2後惡化所造成。

如此的發現應促使感染SARS-CoV-2孕婦即早接受感染的治療以及考量疫苗接種的利弊，針對確診感染之較晚孕期孕婦，治療上也需同時考量胎兒狀況。對於感染SARS-CoV-2之足月懷孕孕婦，較高的胎兒死亡率也需由專業的醫療去評估是否進行生產或持續期待性治療的風險。

結論

本篇研究發現感染SARS-CoV-2孕婦相對於非感染孕婦有較高的胎兒死亡率、早產、子癲前症、和緊急剖腹產風險，同時產婦和新生兒也有較長的住院天數。而在產生新生兒不良結果上，除了因感染SARS-CoV-2產生的早產所致外，並無發現其他具關聯性的原因。這樣的結論可以提供孕婦有關感染SARS-CoV-2的孕期風險及孕期疫苗施打的必要性。

表一、研究流程圖



附圖一、

TABLE 1.
Characteristics and study outcomes of women included in the study

	Pregnant women without laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection at the time of birth n(%)	Pregnant women with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection at the time of birth n(%)	P-value (chi ² test)
Number of births	338,553 (100)	3527 (100)	
Maternal age, years			<0.001
≤19	8907 (2.6)	94 (2.7)	
20-24	44755 (13.2)	581 (16.5)	
25-29	93051 (27.5)	1040 (29.5)	
30-34	114639 (33.9)	1079 (30.6)	
35-39	62451 (18.5)	587 (16.6)	
40+	14750 (4.4)	146 (4.1)	
Maternal ethnicity ^a			<0.001
White	230202 (76.3)	1857 (58.5)	
South Asian	36834 (12.2)	768 (24.2)	
Black	13998 (4.6)	251 (7.9)	
Other	20546 (6.8)	298 (9.4)	
Obstetrical history			0.13
Primiparous	142289 (42.0)	1514 (42.9)	
Multiparous with no previous CS ⁺	156269 (46.2)	1634 (46.3)	
Multiparous with previous cesarean delivery ^b CS ⁺	39995 (11.8)	379 (10.8)	
Pre-existing diabetes	3112 (0.9)	58 (1.6)	<0.001
Pre-existing hypertension	2624 (0.8)	44 (1.3)	0.002
Index of Multiple Deprivation ^a			<0.001
1=least deprived	50814 (15.1)	342 (9.8)	
2	57892 (17.2)	413 (11.8)	
3	65104 (19.3)	602 (17.2)	
4	75159 (22.3)	874 (25.0)	
5=most deprived	87703 (26.1)	1265 (36.2)	

a ethnicity missing in 37326 (10.9%) of records, IMD missing in 1912 (0.6%) of records; % may not add to 100 due to rounding
⁺Cesarean section

附圖二、

Table 2.
Comparison of study outcomes between pregnant women with and without laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection (ICD-10 U07.1) at the time of birth

	Pregnant women without SARS-CoV-2 infection		Pregnant women with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection		Unadjusted OR (95% CI)	P value	Adjusted OR* (95% CI)	P value
	cases/births	%	cases/births	%				
Maternal data								
Fetal death	1140/338553	0.34	30/3527	0.85	2.54 (1.81,3.56)	<0.001	2.21 (1.58,3.11)	<0.001
Preterm birth	18572/322494	5.8	369/3047	12.1	2.25 (2.03,2.50)	<0.001	2.17 (1.96,2.42)	<0.001
Small for gestational age	17521/320188	5.5	191/3009	6.4	1.17 (1.00,1.37)	0.05	0.99 (0.84,1.16)	0.87
Preeclampsia/eclampsia	8591/338553	2.5	139/3527	3.9	1.58 (1.32,1.89)	<0.001	1.55 (1.29,1.85)	<0.001
Induction of labor	96651/236822	40.8	940/2382	39.5	0.95 (0.82,1.08)	0.42	0.95 (0.83,1.08)	0.4
Elective Cesarean delivery	46843/338553	13.8	380/3527	10.8	0.75 (0.67,0.85)	<0.001	0.81 (0.71,0.91)	<0.001
Emergency Cesarean delivery	62479/338553	18.5	975/3527	27.6	1.69 (1.56,1.83)	<0.001	1.63 (1.51,1.76)	<0.001
Instrumental vaginal delivery	43393/338553	12.9	422/3527	12.0	0.92 (0.83,1.03)	0.14	0.93 (0.82,1.04)	0.20
Unassisted delivery	184989/338553	54.6	1734/3527	49.2	0.80 (0.75,0.86)	<0.001	0.76 (0.70,0.82)	<0.001
Maternal length of stay (3+days)	55529/326248	17.0	857/3321	25.8	1.70 (1.55,1.85)	<0.001	1.57 (1.44,1.72)	<0.001
Maternal readmission (42-day)	8660/281178	3.1	78/1818	4.3	1.41 (1.11,1.78)	0.004	1.39 (1.10,1.76)	0.01
Maternal-neonatal linked data								
Neonatal adverse outcome indicator (ENAOI) ⁺	16501/318073	5.2	222/2922	7.6	1.50 (1.32,1.72)	<0.001	1.45 (1.27,1.66)	<0.001
Specialist neonatal care	35032/326901	10.7	432/3156	13.7	1.32 (1.04,1.67)	0.02	1.24 (1.02,1.51)	0.03
Neonatal length of stay (3+days)	58410/324665	18.0	857/3104	27.6	1.74 (1.62,1.87)	<0.001	1.61 (1.49,1.75)	<0.001
Neonatal readmission (28-day)	14259/277804	5.1	126/2058	6.1	1.21 (1.01,1.44)	0.04	1.18 (0.98,1.41)	0.08

Maternal-neonatal linked data of deliveries at term (≥ 37 weeks)								
Neonatal adverse outcome indicator (ENAOI) †	9970/298099	3.3	89/2542	3.5	1.05 (0.85,1.29)	0.45	1.03 (0.84,1.27)	0.78
Specialist neonatal care	28002/299456	9.4	294/2555	11.5	1.26 (0.92,1.73)	0.15	1.18 (0.90,1.55)	0.22
Neonatal length of stay (3+days)	43390/297805	14.6	534/2530	21.1	1.56 (1.42,1.74)	<0.001	1.61 (1.49,1.75)	<0.001
Neonatal readmission (28-day)	12749/262437	4.9	106/1802	5.9	1.22 (1.02,1.47)	0.03	1.20 (1.00,1.45)	0.05

†Composite outcome. Birth with any of: birthweight<1500g, gestational age under 32 completed weeks, neonatal death within 28 days, respiratory distress syndrome (RDS), seizure, intraventricular haemorrhage (grade 3 or 4), cerebral infarction, periventricular leukomalacia, birth trauma (intracranial haemorrhage paralysis due to brachial plexus injury, skull or long bone fracture), hypoxic ischaemic encephalopathy, necrotising enterocolitis, sepsis/septicaemia, pneumonia, respiratory disease (respiratory failure, primary atelectasis, chronic respiratory disease originating in the perinatal period, bacterial meningitis, resuscitation (intubation/chest compression), mechanical ventilation/continuous positive airway pressure/high flow nasal oxygen, central venous or arterial catheter, pneumothorax requiring intracostal catheter, any intravenous fluids, any body cavity surgical procedure, therapeutic hypothermia
‡Adjusted for maternal age, ethnicity, socioeconomic deprivation measured by IMD, parity, previous Cesarean delivery, diabetes and hypertension

參考資料：

1. GUROL-URGanci I, JARDINE JE, CARROLL F, DRAYCOTT T, DUNN G, FREMEAUX A, HARRIS T, HAWDON J, MORRIS E, MULLER P, WAITE L, WEBSTER K, VAN DER MEULEN J, KHALIL A, Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study, American Journal of Obstetrics and Gynecology (2021 May), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.05.016>

周產期醫學會會訊 十月 產科文獻選讀以及介紹

彰化基督教醫院 陳明醫師（學會常務理事）

首先感謝理事長洪教授、秘書長詹教授、北榮葉長青理事以及學會秘書吳小姐的邀請，弟自從2018年升部定教授之後，馬上又被任命做院級行政，行政的繁雜困難簡直是令人焦頭爛額，又遇到疫情，以至於對於同行以及學會的聯絡太少，幸好學會說這樣不行，指派弟要負責一個繼續教育的單元，是一個鞭策也是弟的榮幸。

在弟主要的專長領域產前遺傳診斷，其實仍有很多重要的發展，雖然自從NIPT蓬勃發展之後，也似乎因為成熟飽和而有些沈寂，但那是比較偏向臨床以及業務方面，學術面上，這個領域仍然在跳躍式進步，以下弟先介紹外顯子定序whole exome sequencing，顧名思義，也就是一次把所有基因會表現的部分，也就是exon一次全部抓下來，但是人類有幾萬個基因，會致病的已知基因有幾千種，如何分析、判讀、諮詢才是重點，在弟的實驗室，我們針對衛生福利部公告的罕見疾病，建立了分別針對代謝性疾病、長骨短小、先天性心臟病、胎兒

水腫、淋巴管發育異常、血液疾病例如范可尼氏貧血等等，都建立了分析組合且建立了一個可行可用的流程，但是我們並未濫用，也發表了一系列的論文，而且還在增加中，而且我們德不孤，必有鄰，以下是一些文獻：

1. Sparks TN et al., Exome sequencing in prenatal diagnosis of nonimmune hydrops fetalis. NEJM 2020 Oct 29; 383(18): 1746-1756.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33027564/>

雖然弟曾經發表過胎兒乳糜胸使用OK_432 pleurodesis的世界最大系列在UOG 2012 上，但關於把胎兒水腫和遺傳學的結合還是被美國加州大學系統搶先了，在這篇論文裡，一共檢查了127個胎兒水腫的胎兒，其中37個有找到原因，也就是29%，其中的30%是Rasopathies，代謝性異常以及骨骼異常各佔11%，這其實跟我們今年八月2021-8登在UOG的一篇Letter to Editor互相呼應，請見以下。

2. Wu WJ et al., Hydrops in the first trimester as an unreported prenatal finding of dyssegmental dysplasia confirmed by exome sequencing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020 Sep 16 doi: 10.1002/uog.23119. Online ahead of print.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32936525/>

在我們這篇論文之中，原本被稱為Silverman-Handmaker syndrome的侏儒症胎兒，卻在第一孕期被我們以及台兒診所發現是胎兒水腫，這正和前面的論文互相呼應。我們其實也去年發表了一篇使用外顯子定序發現胎兒長骨短小是因為台灣人有一個祖先效應（founder effect）的位點，請見以下。

3. Chang TY et al., Whole exome sequencing with comprehensive gene set analysis identified a bi-parental origin homozygous c.509 G>A mutation in PPIB gene clustered in two Taiwanese families exhibiting fetal skeletal dysplasia during prenatal ultrasound. *Diagnostics* 2020 May 7, 10(5): 286

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32392875/>

在這篇發表的原著論文中，我們使用我們包含三百多個和骨骼軟骨發育異常有關的基因的分析流程，找到玻璃娃娃Osteogenesis imperfecta IX 第九型的突變點，而且是在兩個沒有近親通婚的台灣漢人婚配組合中發現，所以是一個祖先效應。我們同時也在2019年事實上榮登UOG當月newsletter網站特別推播，跟台大施景中醫師，目前也是學會副理事長一起發表使用外顯子定序，診斷出胎兒罕見心臟異常left atrial isomerism的論文，請見以下第4。

4. Shih JC et al., SMAD2 as a risk locus for human left atrial isomerism detected by mother-fetus-pair exome sequencing and image studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019 May, 53(5): 702-705.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29786156/>

聽我有演講過的同行應該都知道這一篇，其實後來我在寫計畫的時候，發現先天性心臟病，之前在自然雜誌上已經有一篇優秀的論文發表，是兒科做的，請見5。

5. Zaidi S et al., De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease. *Nature* 2013 Jun 13; 498(7453): 220-3.

至於近來很夯的，所謂對孕產婦或備孕夫婦做帶原者篩檢，也就是所謂的Mendelian panel screening，其實也是應用同樣的科技，但是如何

解讀結果，會存在很大的灰色空間，筆者曾經遇過多次，患者拿著不同家的報告，位點報告不同，或者拿著在美國做的，針對猶太或西方族群的檢測結果，在華人根本是Polymorphism的來問，有些已經給了正確的解讀，卻仍然因為焦慮，就把小孩仍然處理掉的個案，也因此，筆者發心動念，才跟美國兩位好友一起寫了一篇回顧性的文章，請各位會員有空可以找來讀，有問題可以跟在下討論，請見以下6。

6. Evans MI, Chen M, Britt DW. Understanding false negative in prenatal testing. *Diagnostics* 2021 May 17; 11(5): 888.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34067767/>

這一篇論文是針對幾十年來產前檢測的演進，如何處理以及正確看待偽陰性的問題，做了一個有趣的回顧。

另外也可以參考以下這篇由弟所主編的Frontiers in Genetics一個特刊，所刊出的從香港大學所發表的，在香港，孕產婦接受這種帶原者篩檢的心理層面分析，請見7。（在這個特刊裡，弟純服務，自己沒有發表論文，但有來自台大以及送子鳥等台灣的論文出版，初衷很簡單，學術上如果可以，就不要因為國籍或者其他因素沒有能見度。）

7. Cheng HYH et al., Expanded carrier screening in Chinese population-A survey on views and acceptance of pregnant and non-pregnant women. *Front Genet* 2020 Nov 16; 11:594091.

這篇其實討論了一個相當有趣的議題，為何這些孕婦會接受這些檢測，以及她們看待結果的態度是什麼？由於香港也是華人社會，也許對於我們有相對高些的參考價值。

最後，弟想向各位學會先進同道，推薦由弟的昔日老師，目前新店慈濟醫院副院長，也是大學會前理事長的黃思誠教授所主編的“慈濟產科學”，很榮幸弟也參與撰寫一章，除了慈濟系統的同行們以外，台大李建南教授、柯滄銘教授成大張峰銘教授、國泰蔡明松教授、中山林隆堯教授（已故）等都有參與的一本非常好的本土教科書，在多年前，弟跟林口長庚鄭博仁教授參訪對岸看到對岸北大、協和、湘雅、華西等三甲醫院的專家們一起寫教科書，相當感嘆的時候，有幸等到黃教授以一個婦科泰斗回頭來主編產科教科書，登高一呼，最後拿到成品時，非常讚歎，請見以下8。

8. 黃思誠主編：慈濟產科學

<https://tzuchi-tcmb.blogspot.com/2021/01/TCMF-012.html>



台灣周產期醫學會會訊

TAIWAN SOCIETY OF PERINATOLOGY