



台灣周產期醫學學會會訊

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 12



題目：故鄉的暮色 Twilight in homeland
作者：許德耀 2014
尺寸：50F(116.5×91.0cm)

背景：
離鄉四十載 夢裡更鮮明 父母倚門盼 心繫日日增 醫務空檔時 來回屏鵝路
扶手黃昏遊 暮色照慈顏。

2007.10 德耀

1 理事長的話

2 維生素D在懷孕的角色

4 妊娠相關的非典型性尿毒溶血症候群（Pregnancy-associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome）：診斷與治療

9 周產期醫學會會訊 十二月產科文獻選讀以及介紹

理事長的話

2021，年新冠肺炎肆虐全世界的一年。

由於疫情的影響，許多學會活動不得不取消、延期。儘管如此，我們仍以視訊方式舉行了兩場高危險妊娠教育訓練課程，感謝黃詩穎、高川琪、陳彥廷、林啟康等醫師的熱心授課。我們還舉辦了兩場周產期醫學新知研討會，謝謝林芯仔醫師和詹德富教授的用心規劃，讓與會的學員們在疫情惡化的期間還有機會能溫故知新。

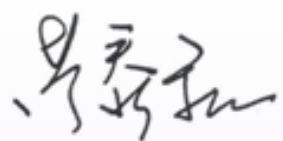
五月份疫情急遽惡化的初期，學會就主動邀集相關專家討論，就孕婦感染新冠肺炎的風險與嚴重性，以及接種疫苗的適切性與安全性，從實證醫學的角度提出論述，並以新聞稿的方式發佈於多家媒體，對政府提供建言、對醫療人員提供處置指引、對民眾提供衛教說明，為防疫工作盡一份心力。

在其他會務運作方面，泰和要感謝會訊主編葉長青醫師，以及各位理監事們踴躍提供稿源，讓會訊能夠如期發行。更感謝許德耀教授提供畫作，作為會訊的封面，增添我們的文藝氣息。

也要謝謝施景中醫師主持周產期專科醫師甄試業務，以及口試委員李建南、蔡明松、張舜智等三位教授的辛勞，讓今年的甄試順利完成，恭喜蔡宗勳等六位醫師取得周產期專科醫師資格。

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」。藉由增加演講議題的多元性、廣度及深度，讓與會的會員們有更豐富的收穫。

2022年，將是充滿希望的一年！

理事長 

維生素 D 在懷孕的角色

新光醫院婦產科 李維鈞醫師/蕭國明醫師

前言

維生素 D 是一種脂溶性維生素，通過陽光與 7-dehydrocholesterol 的相互作用在體內產生。因為維生素 D 在骨骼和鈣（礦物質）的穩定中有著重要作用，因此維生素 D 缺乏可能導致骨骼軟化、骨軟化症和佝僂病[1, 2]。此外，幾項觀察型研究表明，維生素 D 缺乏可能誘發各種非骨骼疾病，如心血管[3]和代謝疾病[4]、癌症[5]、自身免疫[6]和神經系統疾病[7]。因此，維持正常的維生素 D 水平對每個人都很重要。

然而，維生素 D 缺乏是世界範圍內常見的健康問題。據報導，美國、加拿大、歐洲、澳大利亞、新西蘭和亞洲約有 30%-50% 的人口缺乏維生素 D[8]。一項地中海國家的研究報告指出，男性維生素 D 不足的患病率為 86.4%，女性為 82.3%，臨界值為 $25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ ng/mL}$ [8]。一些研究還表明，維生素 D 缺乏症在女性和年輕年齡組中更為普遍[9]。

目前，在成人中，血清 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平 $< 20 \text{ ng/mL}$ 定義為缺乏， $20-30 \text{ ng/mL}$ 定義為不足，超過 30 ng/mL 定義為足夠。

有證據表明，懷孕期間維生素 D 水平低會導致新生兒低出生體重率增加[10]。維生素 D 缺乏也是多種孕產婦疾病的危險因素，例如子癲前症、高胰島素抵抗、妊娠糖尿病 (GDM) 和更高的初次剖腹產風險。懷孕期間單獨補充維生素 D 可降低子癲前症和 GDM 的風險[11]。

妊娠糖尿病

妊娠性糖尿病是指在懷孕期間發生的糖代謝異常，其造成母體之影響包含懷孕早期流產、早產、死胎、產婦羊水過多引發臍帶脫垂與羊水栓塞、生產中易因胎兒過大難產、第二型糖尿病與胎兒畸形。

維他命 D 能調整胰島素分泌和維持功能[12]，有助血糖穩定。低的 $25(\text{OH})\text{D}$ 有較高的第二型糖尿病和代謝症候群的風險，甚至是妊娠性糖尿病。

Arnold 等人針對孕婦進行巢式病例對照研究，發現妊娠早期維生素 D 與妊娠糖尿病風險之間的負相關關係。維生素 D3 水平增加 5 ng/mL 與 GDM 風險降低 14%[13]。Asemi 等人發現補充維生素 D 和鈣對於 GDM 患者的代謝有正向的改善，例如會降

低血漿葡萄糖濃度、血清胰島素、HOMA-IR、低密度脂蛋白膽固醇和總膽固醇[14]。

Mojibain 等人[11]將 25OHD 低於 30 ng/mL 的孕婦隨機分配至每天 400 IU 或每 2 週 $50,000 \text{ IU}$ 直至分娩，發現補充高劑量維生素 D 可降低 GDM 的發生，odds ratio 0.46 (95% 信賴區間 0.24-0.87)[11]。近期一篇 2021 年的回顧性從 2012 年至 2020 年收錄了 29 篇文章給予我們結論：1. 維生素 D 缺乏會增加妊娠糖尿病的發生，OR 1.26 (95% 信賴區間 1.31-1.41)，2. 維生素 D 濃度介於 40 到 90 nmol/L 之間可以降低 GDM 的發生[1]。

子癲前症

子癲前症，妊娠 20 週以後才出現高血壓，症狀包含高血壓、頭痛、水腫、噁心嘔吐、體重增加過度、尿蛋白、視力模糊與尿量減少，於腹中胎兒的影響包含早產、胎兒窘迫、胎兒出生體重低、肺部發育不良、發育遲緩等問題，嚴重甚至導致死胎。子癲前症認為是在胚胎植入子宮時，因有異常血管增生和免疫上異常所造成，而維生素 D 與血管增生、氧化壓力和免疫反應有關，根據研究指出，維生素 D 可以藉由調控 T-cell 活性、穩定免疫狀態、調節內皮和血管平滑肌細胞增殖與 Renin-Angiotensin-Aldosterone system 穩定來預防子癲前症的發生[15]。

有些研究指出維生素 D 缺乏與子癲前症的發生有相關，例如 Achkar 等人發現維生素 D 缺乏與子癲前症的發生有相關，OR 2.23 (95% 信賴區間 1.29-3.83)[16]，和正常孕婦相比，子癲前症的孕婦有著較低的維生素 D[17]。近期一篇研究發現早期懷孕併維生素 D 缺乏，有著較高的子癲前症風險，OR 2.4 (95% 信賴區間 1.1-5.4)[18]。

補充維生素 D 是否能降低子癲前症風險？一篇 2020 年的綜合分析告訴我們懷孕期間補充維生素 D 可以將低子癲前症風險，OR 0.37 (95% 信賴區間 0.26-0.52)，如果能從 20 周前即開始補充，子癲前症的風險更低，OR 0.35 (95% 信賴區間 0.24-0.50)[19]。

維生素 D 補充

一般綜合維生素含有 400 單位左右的維生素 D，一般每日建議至少 400 到 600 單位的維生素 D；美國

內分泌醫學會則建議每日補充 1500-2000單位。若嚴重缺乏，則可考慮每日補充 4000單位的維生素D[20]，目前並沒有證據顯示高劑量的維生素D對人體有害。

總結

維生素D缺乏相當常見，對於懷孕婦女更是有母體與胎兒的危害，例如增加子癲前症、妊娠性糖尿病、胎兒體重過低、早產與剖腹產等風險[21]，因此懷孕早期若能發現維生素D缺乏並給予補充則能降低併發症的風險。

參考資料

1. Milajerdi, A., et al., Maternal vitamin D status and risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Nutr*, 2021. 40(5): p. 2576-2586.
2. Munns, C.F., et al., Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *Horm Res Paediatr*, 2016. 85(2): p. 83-106.
3. Polly, P. and T.C. Tan, The role of vitamin D in skeletal and cardiac muscle function. *Front Physiol*, 2014. 5: p. 145.
4. Chai, B., et al., Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: an updated meta-analysis. *BMC Neurol*, 2019. 19(1): p. 284.
5. Zhang, Y., et al., Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 2019. 366: p. l4673.
6. Liu, D., et al., 1,25-(OH)(2)D(3)/Vitamin D receptor alleviates systemic lupus erythematosus by downregulating Skp2 and upregulating p27. *Cell Commun Signal*, 2019. 17(1): p. 163.
7. Dalle Carbonare, L., et al., Vitamin D Daily versus Monthly Administration: Bone Turnover and Adipose Tissue Influences. *Nutrients*, 2018. 10(12).
8. Holick, M.F., High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*, 2006. 81(3): p. 353-73.
9. Almoudi, M.M., et al., Dental caries and vitamin D status in children in Asia. *Pediatr Int*, 2019. 61(4): p. 327-338.
10. Shah, B.A., et al., Vitamin D and associated perinatal-neonatal outcomes among extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol*, 2018. 38(10): p. 1318-1323.
11. Mojibian, M., et al., The effects of vitamin D supplementation on maternal and neonatal outcome: A randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med*, 2015. 13(11): p. 687-96.
12. Shaat, N., et al., Glucose homeostasis, beta cell function, and insulin resistance in relation to vitamin D status after gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2017. 96(7): p. 821-827.
13. Arnold, D.L., et al., Early pregnancy maternal vitamin D concentrations and risk of gestational diabetes mellitus. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2015. 29(3): p. 200-10.
14. Asemi, Z., M. Karamali, and A. Esmailzadeh, Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on glycaemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia*, 2014. 57(9): p. 1798-806.
15. Hyppönen, E., et al., Vitamin D and preeclampsia: original data, systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab*, 2013. 63(4): p. 331-40.
16. Achkar, M., et al., Vitamin D status in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2015. 212(4): p. 511.e1-7.
17. Singla, R., et al., Relationship between preeclampsia and vitamin D deficiency: a case control study. *Arch Gynecol Obstet*, 2015. 291(6): p. 1247-51.
18. Bodnar, L.M., et al., Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(9): p. 3517-22.
19. Fogacci, S., et al., Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Nutr*, 2020. 39(6): p. 1742-1752.
20. Hollis, B.W., et al., Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res*, 2011. 26(10): p. 2341-57.
21. Agarwal, S., O. Kovilam, and D.K. Agrawal, Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: A critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018. 58(5): p. 755-769.



妊娠相關的非典型性尿毒溶血症候群 (Pregnancy-associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome)：診斷與治療

高雄榮民總醫院腎臟科主治醫師 方華章 醫師

KEY MESSAGES:

- 妊娠相關的非典型性尿毒溶血症候群 (Pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome, 縮寫p-aHUS) 是在妊娠期和產後期發生的aHUS，為一種極罕見的遺傳疾病，是以溶血性貧血、血小板減少症和急性腎臟損傷為特徵的微血管阻塞性疾病¹
- 妊娠期血小板減少症影響約5–8%的孕婦²，對母嬰均無風險，但必須與其他鑑別診斷區隔，如自體免疫性血小板減少症、HELLP症候群、微血管病性溶血性貧血 (microangiopathic hemolytic anemia, MAHA)、p-aHUS等等
- 妊娠期血小板減少症的檢查至關重要，給予適當的治療可將母嬰的出血風險降至最低²
- 與未經eculizumab治療的婦女相比，首次發生p-aHUS的婦女經eculizumab治療後達到疾病緩解的比例較高 (88% vs 57%, P=0.02)。此外，經eculizumab治療的17例p-aHUS中，長期觀察並無發現產生持續性腎衰竭、透析或死亡；相比之下，未經eculizumab治療的案例中有24%發生類似情況 (7名孕婦死亡、7名ESRD或透析)¹

非典型性尿毒溶血症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome, 縮寫aHUS) 是一種極罕見遺傳性、慢性、復發性、全身性且危及生命的疾病，是以溶血性貧血、血小板減少症 (thrombocytopenia) 和急性腎臟損傷為特徵的微血管阻塞性疾病，歸類為血栓微血管病變 (thrombotic microangiopathy, 縮寫TMA)。aHUS的全球估算發生率為每年每百萬人中有0.23例，約10-20%的aHUS是發生在妊娠期中，這種情況稱為妊娠相關的非典型性尿毒溶血症候群 (pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome, 縮寫p-aHUS)¹。受懷孕所觸發，有遺傳預設傾向的女性會發展成p-aHUS，導致特徵為瀰漫性內皮損傷和血小板消耗的災難性溶血性疾病，是一個危及生命的疾病，需要迅速診斷和治療。

妊娠期血小板減少症

血小板減少症的定義是血小板計數低於正常範圍的下限 (通常為 $<150,000/\mu\text{L}$)，是在貧血之後妊娠期血液疾病的第二大成因，目前已知的發生率約為6.6%-11.2%²。在正常懷孕期間，由於血液稀釋 (hemodilution)、周邊組織消耗增加和增加聚

集（血栓素A2〔thromboxane A2〕含量較高），血小板計數會出現生理性下降。妊娠期的生理性血小板減少症是輕微的，且對母親和胎兒沒有不利影響。相反的，與疾病相關的嚴重血小板減少症可能會產生嚴重的母嬰後果，需要進行特殊的監測和適當的處置³。在妊娠期和產後期，因p-aHUS較罕見而易誤診為相似的TMA疾病，如溶血、肝臟酵素升高、血小板計數低下症候群（low platelet count syndrome）或是栓塞性血小板低下紫斑症（thrombotic thrombocytopenic purpura，縮寫TTP）等等。

鑑別診斷²

血小板減少症應在妊娠前期進行診斷評估，以便計劃產科管理以減少對母嬰的傷害。血小板減少症的原因很多，妊娠性血小板減少症（gestational thrombocytopenia）是最常見的類型，佔75%的病例，其次是約佔15-22%的嚴重子癇前症（pre-eclampsia）或是HELLP症候群（包含溶血、肝臟酵素升高、血小板計數低），和自體免疫性血小板減少症（autoimmune thrombocytopenia，縮寫ITP）佔1-4%。

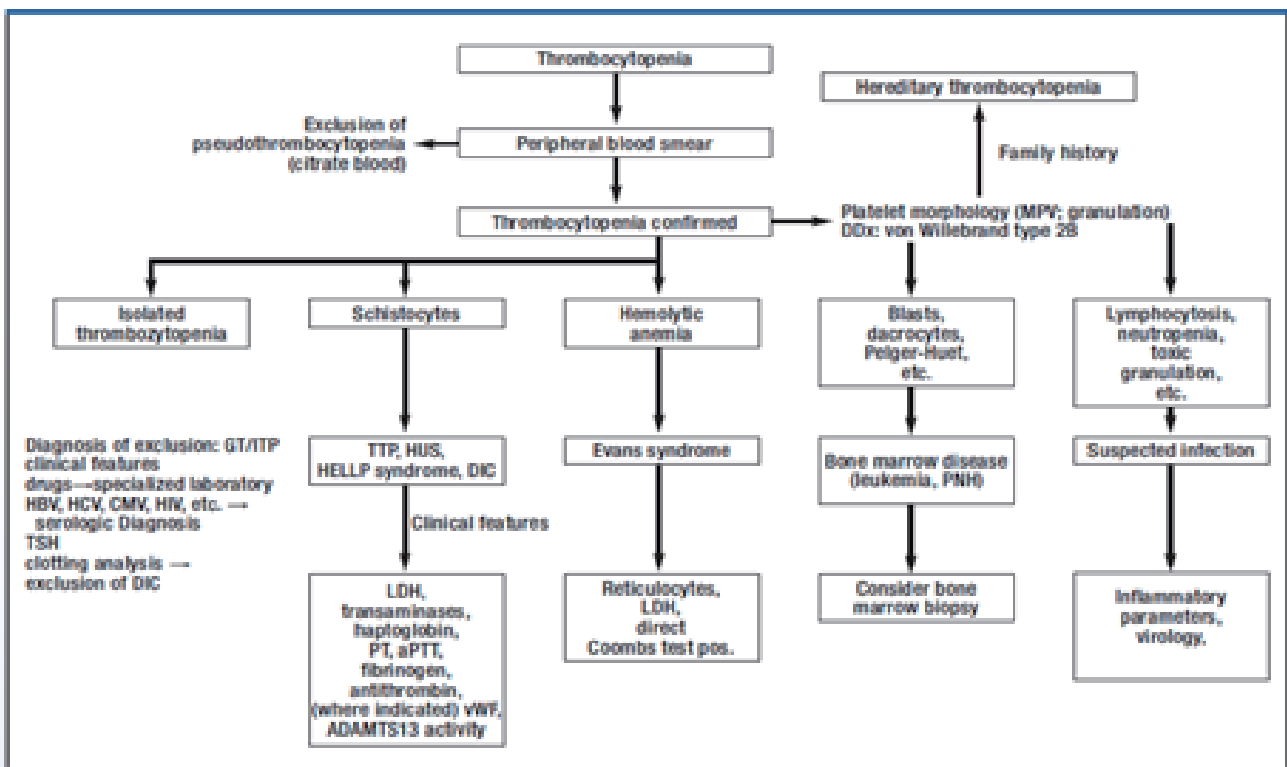
當發生以下任何一種情況，都必須仔細評估血小板減少症：

- 發生在懷孕前或是從小就存在
- 發生在第一或第二孕期中
- 在孕期間任何時候的血小板計數均低於80,000/ μ L，或
- 不論病人的孕齡或當前的血小板計數為何，病人或任何近親都有已知出血傾向

診斷流程²

妊娠期血小板減少症的鑑別診斷取決於病人個人和家族病史、藥物史、飲食習慣、身體檢查結果（如血腫、瘀點）以及基礎實驗室檢查結果。根據妊娠期血小板減少症發生原因的相對頻率以及每種個別案例下伴隨懷孕的異常情況發展出一套合理的診斷流程（見圖一）。臨床上，應遵循逐步診斷流程及相關症狀（見表一）以區分進一步的原因，如區分由感染、自體免疫疾病、藥物或是罕見遺傳性疾病引起的血小板減少症。血小板減少症的評估是根據臨床病史、周邊血液抹片（peripheral blood smear）檢查結果（包含排除假性血小板減少症）以及於妊娠期引起血小板減少症不同情況的發生機率所建構的診斷流程（圖一）。

圖一、妊娠期血小板減少症的鑑別診斷流程



Abbreviations: CMV, cytomegalovirus; DDx, differential diagnosis; DIC, disseminated intravascular coagulation; GT, gestational thrombocytopenia; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; HUS, hemolytic-uremic syndrome; ITP, autoimmune thrombocytopenia; LDH, lactate dehydrogenase; MPV, mean platelet volume; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; TSH, thyroid-stimulating hormone; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura; vWF, von Willebrand factor.

Adapted from Bergmann F, Rath W. Dtsch Arztebl Int 2015; 112: 795–802.2

子癇前症 (Pre-eclampsia) 和HELLP症候群²

子癇前期 (佔所有妊娠的2–3%) 和HELLP症候群 (佔所有妊娠的0.5–0.9%) 加在一起佔所有妊娠期血小板減少症原因的15–22%。在HELLP症候群中, 血小板減少症 (低於100,000/ μ L) 是實驗室三項異常指數中的主要組成部分。該症候群是由細胞激素所引發的內皮細胞功能異常, 導致凝血系統的全身性活化以及凝血因子和血小板在血管內的消耗。超過九成的案例可以依據典型的臨床特徵診斷HELLP症候群, 如先前血壓正常的孕婦在孕期20週後發生上腹部疼痛、高血壓和蛋白尿 (> 300 mg/24 hr); 但仍有15–20%的受影響的病人沒有高血壓或是蛋白尿。

血小板減少症的嚴重程度與母親的發病率和週產期死亡率 (perinatal mortality) 相關; 如果血小板計數低於50,000/ μ L, 則母親產生併發症的機率為64%, 週產期死亡率為16.4%; 如血小板計數在50,000–100,000/ μ L之間, 併發症發病率和週產期死亡率則分別為54%和14.4%。血小板計數會在分娩後23–29小時降至最低點, 並在6–11天內恢復正常。僅有一至三成的案例HELLP症候群會在產後直至分娩後72小時之間發生。

表一、妊娠微血管病變和血小板減少症的鑑別診斷與相對應的特徵

Parameter	Pre-eclampsia	HELLP syndrome	TTP	aHUS	AFLP	APS	SLE
Hypertension	+++	+++	+	++	+	+/-	++
Proteinuria	+++	+++	+/-	+++	+/-	+/-	+++
Upper abdominal pain	+/-	+++	+/-	+/-	++	+/-	+/-
Neurologic deficits	+	+	++	+/-	+	+	+
Thrombocytopenia	+	+++	+++	+++	+	+	+
Hemolysis	+/-	+++	+++	+++	+	+/-	+
Renal dysfunction	+/-	+	+	+++	++	+/-	++
Elevated transaminases	+	+++	+/-	+/-	+++	+/-	+
Disseminated intravascular coagulation	+/-	+	+/-	+/-	+++	+/-	+/-
Peak incidence	3 rd trimester	3 rd trimester, post partum	2 nd /3 rd trimester	post partum	3 rd trimester	at any time	at any time
Management	if severe: rapid delivery	rapid delivery	plasma exchange	(plasma exchange / infusion) eculizumab	supportive rapid delivery	ASA, low-molecular-weight heparin	hydroxychloroquine, corticosteroids, other immune suppressants

TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura; AFLP, acute fatty liver of pregnancy; aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; APS, antiphospholipid syndrome; ASA, N-acetylsalicylic acid; SLE, systemic lupus erythematosus; +/- sometimes (0–20%); + moderately frequent (20–50%); ++ frequent (50–80%); +++ very frequent or constant (80–100%).

Adapted from Bergmann F, Rath W. Dtsch Arztebl Int 2015; 112: 795–802.2

妊娠相關的aHUS：疾病表現、診斷、治療和臨床結果

懷孕是一種補體增強的情況, 母體對類同種異體的胎盤的暴露量會隨妊娠期而增加, 分娩時暴露量達到最高峰。通常透過補體替代路徑 (alternative complement pathway) 的可溶性和膜結合調節器可減輕過量的補體活化。然而, 補體調節器中的遺傳突變容易增加補體活化, 且這種突變在p-aHUS中很常見¹。注射類固醇和血漿置換術有時是有效的, 但p-aHUS常會惡化為末期腎臟疾病 (end-stage renal disease, 縮寫ESRD) 而需透析或是腎臟移植。因此, 在產後期 (puerperium period) 能早期診斷p-aHUS極具挑戰性, 正確的診斷和及時的處置對於改善預後至關重要。

為了進一步研究p-aHUS, Gupta M等人針對48份共描述60例獨特p-aHUS的案例報告進行了一項系統性回顧¹。分析的結果如下:

首次發生妊娠相關aHUS的孕婦：臨床特徵和實驗室檢測¹

就疾病特徵來看, p-aHUS的診斷主要是在產後期 (94%), 中位數為產後第二天 (range: 1-4天)。此外, 首次發生p-aHUS最常見於剖腹產後 (70%) 和未經產婦 (nulliparous women) (58%), 平均產婦年齡為29.0 ± 6.2歲, 且分娩胎齡為36.4 ± 2.7週。疑似aHUS的臆斷通常是透過明顯異常的實驗室檢查結果, 包括: 中位數血清LDH濃度為2,438 (range: 1,235–3,885) units/L、中位數血紅素為6.8 (range: 6.1–7.8) g/dL、中位數血小板計數為43,000 (range: 30-61) / μ L、中位數肌酸酐為5.4 (range: 4.1–7.6) mg/dL。

儘管是根據臨床症狀和實驗室檢查結果疑似為p-aHUS, 但臨床上經常使用其他評估來確定診斷或是排除其他病因, 包括腎臟切片、ADAMTS13活性和補體基因檢測。在2011年eculizumab進入市場前, 49%的p-aHUS診斷僅依據臨床標準, 而44%的診斷是根據腎臟切片的結果; 但這些數字自2011年後已分別下降至35

％和24％。當eculizumab開始使用後，ADAMTS13活性檢測和補體基因檢測均顯著增加，抵消了腎臟切片下降的使用率（19％ vs 82％， $P<0.001$ ）。在所有21例p-aHUS病人中所測試的ADAMTS13活性均高於10％，也因此排除了TTP，這也強調了ADAMTS13檢測的價值，可以排除TTP並加快aHUS的診斷。在2011年前，補體H因子風險突變（Complement factor H risk variants）是最常見的遺傳異常。

首次發生妊娠相關aHUS的孕婦：治療¹

比較2011年引進eculizumab前後的治療，使用類固醇和透析的比例相似。在引進eculizumab之後，血漿置換術的使用有所增加（60％ vs 100％， $P=0.002$ ）。然而，在所有使用eculizumab治療p-aHUS的17例中，eculizumab是在血漿置換術失敗後才給予。此外，eculizumab通常是靜脈注射類固醇、血漿置換術或血液透析後的二線或三線治療。以eculizumab治療的首次發生p-aHUS的多數案例中（88％），診斷和治療均發生在產後期。Eculizumab的起始劑量為每週靜脈注射900 mg並持續4週，維持劑量是從第5週開始靜脈注射1,200 mg，隨後隔週注射一次相同劑量。

首次發生妊娠相關aHUS孕婦：長期預後¹

與未使用eculizumab治療的婦女相比，使用eculizumab治療的女性達到疾病緩解的比例較高（88％ vs 57％， $P=0.02$ ）。此外，在接受eculizumab治療的p-aHUS 17例中，沒有發現持續性腎衰竭、透析或死亡的報導；相比之下，未經eculizumab治療的案例中有24％發生類似情況（7名孕婦死亡、7名ESRD或透析）（見表二）。

表二、首次發生妊娠相關aHUS的診斷、治療和長期結果

Diagnosis, Treatment and Long-Term Outcomes	p-aHUS Cases		P
	Treated Without Eculizumab (n=37)	Treated With Eculizumab (n=17)	
Clinical diagnosis only*	49 (18/37)	35 (6/17)	.36
Renal biopsy performed	44 (16/36)	24 (4/17)	.23
ADAMTS13 activity assessed	19 (7/37)	82 (14/17)	<.001
Above 10%	100 (7/7)	100 (14/14)	1.0
Complement genetic testing performed	19 (7/37)	82 (14/17)	<.001
Pathogenic complement gene mutation or high-risk variant	100 (7/7)	64 (9/14)	.07
Blood transfusion	68 (25/37)	41 (7/17)	.07
Corticosteroids	49 (18/37)	35 (6/17)	.36
Plasma exchange	60 (22/37)	100 (17/17)	.002
Dialysis	65 (24/37)	59 (10/17)	.67
Disease remission [†]	57 (21/37)	88 (15/17)	.02
Persistent renal insufficiency or severe hypertension	19 (7/37)	12 (2/17)	.70
Renal failure, dialysis, or death	24 (9/37)	0 (0/17)	.04

p-aHUS, pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome; GA, gestational age; ADAMTS13, a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13.

Data are % (n/N) unless otherwise specified.

P-value was determined by χ^2 test or Fisher exact test (cell counts below 5).

* Diagnosis made by clinical symptoms and laboratory findings alone, including peripheral smear.

[†] Disease remission at completion of case study, as reported by author.

Adapted from Gupta M, et al. *Obstetrics & Gynecology* 2020; 135: 46–58.1

已知有aHUS的婦女懷孕時的特徵和結果¹

回顧研究中有8個案例，共懷孕12次。已知有補體突變或缺乏的婦女有7例、懷孕10次，最常見的為補體H因子（n=4）或補體I因子（n=3）。有9名婦女在懷孕期間接受eculizumab治療，懷孕時的平均年齡為 29.1 ± 4.4 歲，初始中位數肌酸酐為1.9（range：0.8-3.4）mg/dL；只有1例病人開始懷孕時血清肌酸酐低於1.2 mg/dL。有67％的孕婦產生aHUS復發，導致2例終止妊娠、3例早產。有兩例aHUS復發是發生在產後期。僅有1例懷孕（8％）可以健康足月分娩，沒有發生妊娠併發症或aHUS復發。合併有慢性腎臟疾病的3例婦女（六次懷孕）懷孕時（所有肌酸酐均到達或超過1.5 mg/dL），妊娠結果特別差，分娩時間分別在懷孕第12、24、29、30、30和34週。

案例分享

陳信佑醫師/高雄榮民總醫院腎臟科主治醫師 提供

一位34歲G1P0的孕婦，產前檢查均正常，過往也沒有任何疾病史，在懷孕38週時出現噁心嘔吐的症狀。一週後，該孕婦順利產下一名男嬰，卻在分娩後尿不出來，分娩過程中並無低血壓或是大量出血的情況。因上述問題，該產婦隨即轉介至醫院評估，並收入院治療。入院時的抽血報告發現她有急性腎損傷（acute kidney injury）、微血管病性溶血性貧血（microangiopathic hemolytic anemia，縮寫MAHA）和血小板減少症。腎臟超音波顯示正常腎臟大小，超音波回音也正常。初始入院臆斷是血栓微血管病變（thrombotic microangiopathy，縮寫TMA），但經由ADAMTS13活性升高（96.3%）、排除因志賀氏毒素大腸桿菌（Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli*，STEC）引發的HUS（hemolytic uremic syndrome，溶血性尿毒症候群）、腎臟切片（病理報告為皮質壞死和TMA）和基因檢測確診為非典型性尿毒溶血症候群（atypical hemolytic uremic syndrome，縮寫aHUS），致病原因為CFH補體基因突變。

入院後，病患因無尿而進行血液透析並提供血漿置換術（plasma exchange，縮寫PE）治療。4天後，腎功能、血小板計數、血紅素持續惡化，她隨即轉入加護病房治療，並在隔日因大量肺出血造成急性呼吸衰竭而進行氣管內管插管併呼吸器使用。入院15天後，因病況持續惡化，PE治療改為使用補體抑制劑單株抗體eculizumab治療，劑量為頭4週每週給予900 mg，接著1週後給予第5次劑量1200 mg，然後每2週給予1200 mg。治療一週後，病患狀況逐漸改善，順利拔管自主呼吸，並在3天後出院。

出院後，病患因慢性腎衰竭持續進行血液透析和eculizumab治療。爾後，她的腎臟功能逐漸恢復，終於在2020年9月底順利停止血液透析及補體抗體治療，其間eculizumab療程共使用3年4個月。病患目前規則在腎臟科門診追蹤，並無任何不適。

結語

妊娠期血小板減少症的鑑別診斷檢查至關重要，給予適當的治療可將母親和嬰兒的出血風險降至最低。妊娠期血小板減少症影響約5–8%的孕婦，對母親或嬰兒均無風險，但這必須與自體免疫性血小板減少症（頻率為每1000至10,000例妊娠中有1例）區分開來，後者會增加新生兒出血的風險；其他鑑別診斷包括HELLP症候群（佔所有妊娠的0.5–0.8%）和罕見的微血管病性溶血性貧血（microangiopathic hemolytic anemia，MAHA）²。妊娠期血小板減少症的診斷和治療需要最佳化的跨學科合作。

子癇前症和大出血可能會導致p-aHUS的發生，尤其是那些具有補體基因突變的病人。p-aHUS是一個根據臨床表現來判斷的臨床診斷，因此不需要基因檢測。首次發生p-aHUS的病人有一個特別的實驗室數據，包含微血管病變性溶血（LDH升高、低血紅素結合素、紅血球碎片）、血小板減少症和嚴重的腎衰竭。在發現致病性突變時，可以進行輔助基因檢測以支持aHUS的診斷¹。儘管與未接受eculizumab治療的婦女具有相似的臨床特徵，但經eculizumab治療的首次發生p-aHUS的婦女其疾病緩解率較高，沒有發生持續性腎臟衰竭、透析或死亡的案例¹。而且，儘管其他治療方法如血漿置換術、類固醇注射和血液透析曾失敗，通常使用eculizumab能成功治療首次發生p-aHUS。使用eculizumab成功治療p-aHUS符合我們對該

疾病作為補體引發之TMA的認識；國際登錄數據（International registry data）顯示，p-aHUS幾乎在所有方面都與成人aHUS相似，應給予相同治療¹。一旦診斷出病人患有aHUS或p-aHUS，應預防將來懷孕。數據顯示，患有aHUS合併慢性腎臟疾病的婦女，尤其是血清肌酐酸為1.5 mg/dL以上，妊娠結果特別差，疾病復發率很高。

參考資料：

1. Gupta M, Govindappagari S, Burwick RM. Pregnancy-Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Review. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;135(1):46-58. doi:10.1097/AOG.0000000000003554
2. Bergmann F, Rath W. The differential diagnosis of thrombocytopenia in pregnancy — an interdisciplinary challenge. *Deutsches Arzteblatt International*. 2015;112(47):795-802. doi:10.3238/arztebl.2015.0795
3. Ciobanu AM, Colibaba S, Cimpoca B, Peltecu G, Panaitescu AM. Thrombocytopenia in Pregnancy. *Maedica*. 2016;11(1):55-60. Accessed March 4, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28465752>



周產期醫學會會訊 十二月 產科文獻選讀以及介紹

黃建霖 醫師

Anemia in Pregnancy

ACOG Practice Bulletin No 233/ 2021 Aug
Obstet Gynecol 2021; 138: e55-64.

Level A:

*低劑量鐵劑補充可以減少生產時的母體貧血

Level B:

*孕期中鐵劑缺乏導致的貧血(iron deficiency anemia, IDA)會增加低體重兒、早產、周產期死亡率的風險，應該以孕期維他命外的鐵劑治療。

*孕期嚴重貧血(Hb<6.0g/dL)與胎兒缺氧有關，可能造成異常胎心音、羊水過少、胎兒腦部血管擴張、胎死腹中，應考慮輸血治療。

Level C:

*在第一孕期及24-28周時，應例行檢查全血球計數(Complete Blood Count, CBC)來篩檢貧血，若Hct小於32%應找出其貧血原因。

*若對鐵劑治療反應不良，應考慮是否IDA診斷有誤、其他合併症、吸收不良、服藥順從性不好、有其他出血等。

Obesity in Pregnancy

ACOG Practice Bulletin No 230/ 2021 Jun
Obstet Gynecol 2021; 137: e128-44.

Level A:

*第一次產檢計算的孕婦BMI，應運用其於飲食、運動、孕期增重的諮詢。

*同時改善飲食及運動的行為介入比只有運動有效。

Level B:

*肥胖孕婦的孕前減重，即使只有些許，仍可能改善孕期結果，應給予鼓勵。

*在決定剖腹產前，允許肥胖孕婦有較長的第一產程，應予考慮。

*在剖腹產前後，肥胖孕婦應使用物理性血栓預防措施

*在下次懷孕前，肥胖孕婦應給予飲食及運動指導，期望能減重。

Level C:

*肥胖孕婦應被告知其胎兒異常能在超音波底下被發

現的情況會減少。

- *有高危險慢性糖尿病因子者，宜在懷孕初期及早做糖尿病篩檢。
- *肥胖者其產前胎兒評估宜視其肥胖程度提早到適合週數並每星期做
- *肥胖者若需接受麻醉服務，因其風險高，應考量先接受麻醉評估。

Antepartum fetal surveillance

ACOG Practice Bulletin No 229/ 2021 Jun

Obstet Gynecol 2021; 137: e116-27.

Level A:

- *使用最大垂直徑測量羊水比使用羊水指數，可減少不必要醫療介入，且不增加周產期不良結果。
- *在生長遲緩的胎兒，測量其臍動脈血流，合併使用NST、BPP來評估及反應，可改善結果。

Level B:

- *異常的NST、modified BPP，應接續以CST、BPP評估。

Level C:

- *32周以上再做胎兒評估對大多數高風險患者是適當的，但對某些特殊情況可以更提早。
- *當高危險情況持續時，胎兒評估應重覆進行，即使結果正常通常也應每周進行，某些高危險情況，建議更密集做，然多久一次最好仍未有定論。
- *若胎兒評估有異常大多仍可嘗試經陰道生產，除非為不適合者，生產過程宜全程裝胎兒監視器。
- *若羊水過少且胎膜完整者，超過36周者即應安排生產，若是36周以前，則視其個別情況而定。

Indications for outpatient antepartum fetal surveillance

ACOG Committee Opinion No 828/ 2021 June

Obstet Gynecol 2021; 137: e177-97.

此篇文章對死產發生率超過0.8/1,000並為有此高危險情況時發生死產風險超過兩倍以上者給予建議。臨床上運用時應與產婦做好醫療決策共享(Share Decision Making, SDM)，說明各項檢查的效果、限制及各種情況的臨床風險。

Medically indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries

ACOG Committee Opinion No 831/ 2021 June

Obstet Gynecol 2021; 138: e35-9.

此篇文章介紹各種情況的最佳生產時機，若為晚期早產，若之前沒打過產前類固醇者建議給一次療程，但不用為此而延遲生產。

Association Between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2

Infection in Pregnant Women

JAMA. 2021 Aug 24;326(8):728-35.

PMID: 34251417 DOI:10.1001/jama.2021.11035

這是一個於以色列對懷孕婦女在施打兩劑輝瑞/BNT疫苗後，與未施打者其新冠肺炎病毒感染發生率的研究。其結果發現有施打者其感染率明顯較低，在追蹤28-70天中，其感染危險性僅為未施打者的22% (95%信賴區間為0.11-0.43, $p < 0.001$)，施打者無嚴重副作用，其懷孕併發症也未增加。

此研究在無 COVID-19 mRNA 疫苗於孕婦的第三期研究結果發表前，極有其臨床參考價值，因疫情已爆發時，孕婦也可能隨時被感染，並有較一般人更高的感染率及重症、死亡率，無法等第三期研究再來決定是否接受施打疫苗。其研究方式採回顧性控制變因的世代性觀察研究，以約占以色列1/4人口的固定型式的電腦資料庫做分析，有各7530位孕婦於研究及對照組，且能以挑出20多項變數為幾乎一致者來配對分析，並且毫無資料遺漏，已可謂儘量減少了回溯型研究其方法上的偏差，其統計及分析方法也很專業，故其結果有相當高的可信度。

惟其各項施打後症狀比率較一般研究偏低，且至追蹤結算日時，在兩組內的已生產數只約兩成不到，各約一千多人，因此平時罕見的懷孕併發症也會不容易看到，並缺乏長期追蹤結果。但對大多懷孕族群及醫療照護者來說，已可提供相當具代表性的安全性及有效性結果。

有些人會以另一被廣為引用的研究結果：「輝瑞/BNT疫苗於施打兩劑後疫苗效力為95%」，來看怎麼此研究對孕婦只有78%的保護效果，懷疑此疫苗是否對孕婦效果較差。但其實將兩個背景不同的研究只直接拿其效力的數字來比較並不公平。本研究是在以色列封城措施較嚴格及疫苗覆蓋率逐漸升高時進行，其未打疫苗者的感染率相對會較低，因此疫苗的有效性就會比較顯不出來。

另外，研究中也顯示在追蹤期的未接種孕婦其感染率比接種者高(3.9% vs 1.85%)，當時以色列疫苗施打覆蓋率比台灣高得多，但也已累積有將近10%的人口被感染，台灣現在仍有部分孕婦選擇不打疫苗，而從過去各種研究及長久經驗均顯示通常不打疫苗其危險性高得多，尤其在大流行期。而打疫苗者雖也有感染的，但其中大多數(83.8%)是在第二劑接種未滿七天前就發生，因此提醒大家應呼籲孕婦儘早完整接種。而接種完成後再感染的只有0.3%，降低很多，幾乎都是輕症，但也不是都不會感染。因此若能做好相關感染預防措施，如戴口罩、勤洗手、保持社交距離、避免群聚，就能更有效的減少感染。

監事長的話

洪泰和理事長、施景中副理事長、詹德富秘書長及各位產科同道大家好：

今年因為COVID-19疫情的肆虐，很多活動都無法現場如期舉辦，有些則是改為線上活動；但是我們周產期醫學會還是冒雨前行，舉辦了蠻多次的會議及繼續教育訓練活動，包括高危險妊娠的教育訓練八場、理監事會議二場、入會審查二次、研討會三場、周產期專科醫師甄試一場、年會一場，總計有17場的活動；參與人數有1888人，雖然比疫情前稍微少了一些，但學會還是如期的運作中，目前我們周產期醫學會的財務十分穩健，至109年底可活用資產總額大約19,223,504元。非常感謝洪理事長的英明領導！

我一直覺得COVID-19這個大瘟疫，對人類來說，有如世界大戰一樣殘酷的考驗著我們，我們這一輩沒有人經歷過第二次世界大戰，印象中也沒有經歷如此大瘟疫的肆虐，也許這就是上帝給我們這個世代一個非常嚴酷的考驗，如同世界大戰一樣，很多人無辜的失去生命，很多人沒辦法繼續完成學業，很多人甚至造成心理、健康上的影響，但壞事總會過去，總有雨過天晴的時候，所以我們還是要保持一個正面的想法、態度，持續的走下去。

根據內政部最新資料統計，累計今年前9月出生數為11萬2470人，較去年同期減少6545人。以今（110）年來說，恐怕將會跌破下一條15萬的關鍵防線，而且明年又是虎年，恐怕出生人數會更不樂觀，但這少子化的問題也不是我產科醫師可以改變的事實，還好政府因為少子化，為周全孕期照護提高生育率，今年7月起擴大產檢次數及項目，內容包括將原先免費提供10次產前檢查增加至14次，新增妊娠糖尿病篩檢、貧血檢驗與2次一般超音波。另，國家為承擔女性的生產風險，確保產婦、胎兒及新生兒於生產過程中發生事故時能獲得及時救濟，減少醫療糾紛；立法院於104年12月11日三讀通過「生產事故救濟條例」，此計畫順利運作至今，直接影響並促進產婦與醫護人員間的醫病和諧，提升孕產婦照護，並建立了一個「安心生產」環境，這對產婦、醫師及其他醫事人員來說，無疑是一大福音！所以雖然台灣少子化嚴重，但也讓產科醫療可以繼續走下去。

最後，在此祝福各位產科同道，未來一年能夠盡快脫離COVID-19的肆虐，事業健康兩得意！

洪秉坤 敬上