



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4樓411

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

2022 06



題目：民雄柑仔店

作者：許德耀

畫作尺寸：30F

創作理念：

民雄往大林1號省道旁，路過驚鴻一瞥，一間保留完整的柑仔店靜靜地，彷彿時空暫停，只為了留住古早的記憶。

- 1 周產期感染之預防-疫苗施打建議
- 5 懷孕與腎病症候群
- 9 文獻選讀
- 10 111年度活動行事曆



周產期感染之預防- 疫苗施打建議

台大醫院婦產部 康巧鈺

疫苗和藥物一樣，在懷孕期間有些特別的限制，有些是懷孕婦女特別建議要施打，有些則是懷孕期間禁止施打，依據疫苗的其組成成分可分為兩大類：

1. 不活化疫苗：此類疫苗將病毒或細菌殺死，或取其部分抗原製備而成，不含活性因此對胎兒無感染力，為懷孕期間可注射的疫苗，包含流感疫苗和百日咳疫苗。
2. 活性減毒疫苗：將病原進行減毒處理而製成，理論上病毒或細菌的毒性雖然減弱，但仍有潛在胎兒先天性感染而造成異常的風險，因此孕期中不建議施打。此類包含麻疹、德國麻疹、腮腺炎（MMR）三合一疫苗、肺結核疫苗、水痘疫苗等。

以下針對備孕及懷孕女性接種疫苗的種類和建議來作簡介：

1. 計畫懷孕前：麻疹／腮腺炎／德國麻疹（MMR）疫苗

理論上大部分人都已接種過麻疹、腮腺炎、風疹的疫苗，但抗體濃度可能隨著時間流逝，萬一孕婦感染德國麻疹，病毒可以透過胎盤垂直傳染給胎兒，有可能造成死產、流產或出現先天性麻疹症候群，症狀包含先天性耳聾、青光眼、白內障、小腦症及先天性心臟病等，若在懷孕初期感染有90%胎

兒可能會受影響而出現症狀。德國麻疹疫苗為活性減毒疫苗，孕期無法施打，因此建議備孕女性可先檢驗是否有抗體，若無德國麻疹抗體，則可考慮在懷孕前接種疫苗。

2. 懷孕中可施打的疫苗：流感疫苗、白喉破傷風百日咳（Tdap）、新冠肺炎疫苗

(1) 流感疫苗

在懷孕時身體免疫系統的調節和心肺功能的變化，孕婦若得流感其重症機會增加，ICU住院率以及死亡率也都會提高[1-5]；有接種流感疫苗可降低五成急性呼吸道感染的機會，也可以降低四成住院的比例[6]。根據世界衛生組織建議，流感高危險族群（小於2歲之嬰兒、大於65歲之老人、孕婦、慢性疾病患者、免疫不全者等）在流感流行期間都建議施打流感疫苗來預防，美國疾病管制中心（CDC）也自2004年起即建議每個孕程的孕婦皆可接種不活化流感疫苗，此建議在2010年被美國婦產科醫學會（ACOG）所採納，目前孕婦在台灣也被列為公費流感接種的對象。

除非孕婦本身有不適合施打流感疫苗的禁忌症，像是對蛋類過敏，或其他疫苗成份有過敏、過去注射曾經發生嚴重不良反應者，則不建議接種。另外，當孕婦正在發燒感冒的同時也不建議施打，應等到病情穩定恢復之後再接種。目前沒有研究證

實流感疫苗會影響胎兒健康，迄今有一篇小型回溯性研究發現在第一孕期接種流感疫苗和自發性流產相關，但研究方法統計不夠嚴謹，再加上有多篇研究輔佐證實第一孕期打疫苗和流產並無顯著相關，因此目前對於流感疫苗的施打時機，CDC和ACOG仍建議為任何孕期都可接種[7,8]，此安全性是可以接受的[9-11]；同時孕婦接種流感疫苗，抗體可透過胎盤傳給胎兒，保護寶寶在剛出生還不能接種流感疫苗的空窗期降低被感染的風險，研究證實有接種流感疫苗孕婦之新生兒，有七成左右對流感有抵抗力[12,13]，也可降低新生兒感染流感的住院比例[14]。

孕婦確診或懷疑罹患流感之後，建議即時給予流感抗病毒藥物治療，以oseltamivir優先，若無法取得則可以最好可以zanamivir替代，另最好在症狀發病的兩天內投藥，主要可減輕症狀、縮短病程及預防進展成嚴重肺炎[15]。流感藥物的安全性方面，不論是oseltamivir(克流感)或是zanamivir(瑞樂沙)，其懷孕分級皆屬於C級，但如經評估後認為使用藥物帶來的潛在益處大於對胎兒造成的風險時，則仍可使用此藥物。

(2) 百日咳疫苗(Tdap)

百日咳桿菌侵犯呼吸道所引起的急性細菌性疾病，在台灣的發生率大概7-21%，主要經由飛沫傳染，傳染力很強。感染初期症狀類似感冒，可能會持續咳嗽超過兩週，有些則為無症狀帶原者。新生兒打第一劑百日咳疫苗的時間點為出生2個月，疫苗保護力隨接種次數逐漸累積，打完第一劑滿六個月以上且完成常規疫苗接種，才有足夠保護。而家中在抗體空窗期的嬰幼兒可能會受到照護者的感染，統計上有超過80%的感染來自於家人，因此建議孕婦及主要照顧者接種疫苗。嬰幼兒如果感染百日咳，症狀從輕微的咳嗽、嘔吐到嚴重的呼吸困難，休克、肺炎、腦病變甚至死亡都有可能。

百日咳疫苗抗體濃度會隨著施打時間而降低，保護力到第三年顯著下降，先進國家超過50歲成人百日咳確診比例為體內百日咳抗體快速衰退所導致，所以美國CDC建議以下高風險族群(慢性肺病如氣喘，COPD，糖尿病心臟病，肝腎功能異常者)應每10年接種1劑Tdap，另外建議施打的族群還包含11-12歲青少年以及孕婦。

CDC及研究指出，預防剛出生嬰幼兒得到百日咳最好的方式就是接種疫苗[16,17]。母親血中的IgG抗體可以藉由胎盤傳遞給嬰兒，臨床研究亦證實臍帶血中含有高量的百日咳抗體，若在生產前至少8週接種，誘發的抗體濃度可達最高[18,19]；而懷孕期間IgG抗體傳給胎兒的濃度隨著週數增加，在懷孕28-32週之間，胎兒得到的抗體濃度可達母血

的50%，因此再次證實第三孕期接種的效益最大。另至少七天前接種，對於百日咳的保護力仍有69-91%。以實際案例來看，英國自2012年10月開始產婦百日咳疫苗接種計畫，小於3個月新生兒百日咳發生率顯著降低，確診案例降低78% [20-24]。

若孕婦本人孕期沒有接種，建議替代方案為「包覆策略」，即接種嬰兒身邊所有會與嬰兒有親密接觸的人。

總結CDC和婦產科醫學會關於百日咳疫苗在孕期的建議：(1) 論過去Td/Tdap接種史，每次懷孕應接種1劑Tdap疫苗。(2) 可在任何孕程接種，但為使母親抗體傳遞給嬰兒的接種效益最大化，建議於懷孕第28-36週接種。(3) 若懷孕時未接種，則應於生產後立即接種。

(3) 新冠肺炎疫苗

感染新冠肺炎的孕婦大多數無症狀，無症狀感染者其預後與一般沒感染的孕婦無差別。一旦有症狀，約15%因肺炎需住院，4%需要ICU照護，需要呼吸器治療、住加護病房、使用葉克膜的比例較一般孕婦高約三倍[25,26]。若於第三孕期感染的孕婦有10%會變成重症，另小於37週早產比例是沒感染的孕婦的3倍。針對高風險孕婦(心臟病史、高血壓、服用免疫抑制劑、氣喘、BMI高、高齡及糖尿病)萬一感染，重症機率也較高。之前對於垂直感染僅有少數零星個案，不過最近有研究統計，若在第三孕期感染，垂直感染的機率約2.5%。目前對於流產或先天性異常的資料並不足[27,28]。

目前雖未有孕婦施打疫苗的長期安全性報告，但基於對已施打疫苗孕婦的研究，目前無增加流產和胎兒異常的機率，且多認為利大於弊，因此建議施打。美國CDC以及美國婦產科醫學會目前已明確建議孕婦於流行期間接受新冠肺炎疫苗的施打，並以mRNA疫苗為主，施打週數不限，若在第三孕期打可以傳抗體給胎兒；病毒載體疫苗亦可於任何孕期施打，不過針對小於50歲之族群須注意血栓併血小板低下症後群；新冠肺炎之疫苗可與其他疫苗同時接種(流感、百日咳)。英國國民保健署及皇家婦產科醫學會建議孕婦以mRNA疫苗為優先，並可於任何孕期施打；病毒載體疫苗針對小於40歲的族群、低風險國家、20-29歲孕婦或正在接受不孕症療程者不應優先施打，因血栓風險較高；但若第一劑接種AZ疫苗，第二劑仍建議維持AZ。

Pfizer-BioNTech、Moderna及J&J/Janssen安全性研究對於孕婦及胎兒目前沒有明顯不良影響，AZ對於孕婦的安全性初步資料也顯示無不良影響；統計上打疫苗亦不會造成流產、早產、先天發育異常、胎兒低體重或新生兒死亡[29-34]。

針對追加劑，美國CDC與美國婦產科醫學會ACOG建議孕婦及產後六週婦女應接受追加劑，且以mRNA疫苗為主；第二劑接種Janssen疫苗者建議與第一劑隔兩個月，接種mRNA疫苗者建議隔五個月。

雖然接種疫苗後仍有可能感染新冠肺炎，但其嚴重程度減輕且副作用較少[35]。接種過疫苗之後感染之孕婦，其抗體濃度更高；另外接種mRNA疫苗之孕婦在臍帶血與母乳中也有發現抗體[36,37]。美國CDC發現孕期有接種疫苗的孕婦，其新生兒因新冠肺炎感染而住院的機率下降61%，表示在孕期接種，對於新生兒或許是有保護力的[38,39]。

Reference:

1. Siston, A.M., et al., Pandemic H1N1 Influenza in Pregnancy Working Group. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*. 2010;303(15):1517-25.
2. ANZIC Influenza Investigators, Webb, S.A., et al., Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med*. 2009;361(20):1925-34.
3. Jamieson, D.J., et al., H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009;374:451-8.
4. Brown, C.M., Severe influenza A virus (H1N1) infection in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2010;115:412-4.
5. Louie, J.K., et al., Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. California Pandemic (H1N1) Working Group. *N Engl J Med*. 2010;362:27-35.
6. Regan, A.K., et al., Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccination against hospital-attended acute respiratory infections in pregnant women: a retrospective cohort study. *Vaccine*. 2016;34:3649-56.
7. Donahue, J.G., et al., Association of spontaneous abortion with receipt of inactivated influenza vaccine containing H1N1pdm09 in 2010-11 and 2011-12. *Vaccine*. 2017;35:5314-22.
8. ACOG Committee Opinion No. 732: Influenza Vaccination During Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018 Apr;131(4):e109-e114.
9. Grohskopf, L.A., et al., Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2020-21 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2020;69(No. RR-8):1-24.
10. Tamma, P.D., et al., Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201:547-52.
11. Bednarczyk, R.A., et al., Safety of influenza immunization during pregnancy for the fetus and the neonate. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207:S38-46.
12. Zaman, K., et al., Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2008;359:1555-64.
13. Madhi, S.A., et al., Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *N Engl J Med*. 2014;371:918-31.
14. Black, S.B., et al., Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants. *Am J Perinatol*. 2004;21:333-9.
15. Fiore, A.E., et al., Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011 Jan 21;60(1):1-24.
16. Demicheli, V., et al., Vaccines for women for preventing neonatal tetanus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 6;2015(7):CD002959.
17. Saul, N., et al., Effectiveness of maternal pertussis vaccination in preventing infection and disease in infants: The NSW Public Health Network case-control study. *Vaccine*. 2018 Mar 27;36(14):1887-1892.
18. Wanlapakorn, N., et al., Assessing the reactogenicity of Tdap vaccine administered during pregnancy and antibodies to Bordetella pertussis antigens in maternal and cord sera of Thai women. *Vaccine*. 2018;36(11):1453-1459.
19. Perrett, K.P., et al., Immunogenicity, transplacental transfer of pertussis antibodies and safety following pertussis immunization during pregnancy: Evidence from a randomized, placebo-controlled trial. *Vaccine*. 2020 Feb 18;38(8):2095-2104.
20. Regan, A.K. The safety of maternal

- immunization. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:3132–3136.
21. World Health Organization (WHO). Tetanus vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92(6):53–76
 22. Demicheli, V., et al., Vaccines for women for preventing neonatal tetanus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 6;(7):CD002959
 23. Saul, N., et al., Effectiveness of maternal pertussis vaccination in preventing infection and disease in infants: The NSW Public Health Network case-control study. *Vaccine.* 2018; 36: 1887-1892.
 24. Amirthalingam, G., et al., Sustained Effectiveness of the Maternal Pertussis Immunization Program in England 3 Years Following Introduction. *Clin Infect Dis.* 2016 Dec 1;63(suppl 4):S236-S243.
 25. Khan, D.S.A., et al., The Differences in Clinical Presentation, Management, and Prognosis of Laboratory-Confirmed COVID-19 between Pregnant and Non-Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(11):5613.
 26. Zambrano, L.D., et al., Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Nov 6;69(44):1641-1647.
 27. Metz, T.D., et al., Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2021 Apr 1;137(4):571-580.
 28. Ellington, S., et al., Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(25):769-775.
 29. Magnus, M.C., et al., Covid-19 Vaccination during Pregnancy and First-Trimester Miscarriage. *N Engl J Med.* 2021 Nov 18;385(21):2008-2010.
 30. Kachikis, A., et al., Short-term Reactions Among Pregnant and Lactating Individuals in the First Wave of the COVID-19 Vaccine Rollout. *JAMA Netw Open.* 2021;4(8):e2121310.
 31. Wainstock, T., et al., Prenatal maternal COVID-19 vaccination and pregnancy outcomes. *Vaccine.* 2021;39(41):6037-6040.
 32. Ciapponi, A., et al., Safety of components and platforms of COVID-19 vaccines considered for use in pregnancy: A rapid review. *Vaccine.* 2021;39(40):5891-5908.
 33. Shimabukuro, T.T., et al., Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med.* 2021;384(24):2273-2282.
 34. Lipkind, H.S., et al., Receipt of COVID-19 Vaccine During Pregnancy and Preterm or Small-for-Gestational-Age at Birth - Eight Integrated Health Care Organizations, United States, December 15, 2020-July 22, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(1):26-30.
 35. Barda, N., et al., Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet.* 2021;398(10316):2093-2100.
 36. Malavika, P., et al., Antibody Response to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Messenger RNA Vaccination in Pregnant Women and Transplacental Passage Into Cord Blood. *Obstetrics & Gynecology.* 2021;138(2):278-280.
 37. Gray, K.J., et al., Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2021;225(3):303.e1-303.e17.
 38. Halasa, N.B., et al., Effectiveness of Maternal Vaccination with mRNA COVID-19 Vaccine During Pregnancy Against COVID-19-Associated Hospitalization in Infants Aged <6 Months - 17 States, July 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(7):264-270.
 39. Guillermina, G., Scientific Evidence Supporting Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccine Efficacy and Safety in People Planning to Conceive or Who Are Pregnant or Lactating. *Obstetrics & Gynecology.* 2022;139(1):3-8.



懷孕與腎病症候群

台北榮總婦女醫學部 楊思婷醫師/葉長青醫師

臨床案例：

孕婦為32歲女性，孕產史為G3P1SA1，過去無慢性疾病或先天性疾病，此次孕期產檢皆在診所接受規則產檢且無異常。孕婦主訴懷孕約33週時開始雙腳水腫、尿量變少、偶爾頭暈及眼睛腫脹不適，在家中量測血壓約為130-135/80-85mmHg，懷孕35+6週至門診產檢時血壓為141/91mmHg、尿蛋白4+、雙腳水腫4+、呼吸淺快，因此轉至本院檢查治療。至本院後血壓量測約介於136-145/85-90mmHg，血液生化檢查發現肌酸酐(creatinine)1.14mg/dl、尿素氮(BUN)24mg/dl、白蛋白(albumin)2.1g/dl、三酸甘油酯(Triglycerides)600mg/dl，尿液蛋白與肌酸酐比值(urine protein-creatinine ratio)為5.050，尿沈渣(urine sediment)檢查有紅血球(RBC)>100/HPF，一天總尿量約700毫升，由以上症狀以及檢驗可以診斷為腎病症候群(Nephrotic syndrome)，且可能合併有腎絲球腎炎(glomerulonephritis)。

因此我們又安排了其他進一步的檢查，包括抽血檢驗C3、C4、ANA、anti-dsDNA、cardiolipin IgG、cardiolipin IgM、ANCA、anti-GBM、ASO titer、anti-HCV、IgA。檢查結果：C3:27.9mg/d、C4:<2.0mg/dl、anti-dsDNA positive、ANA positive(1:160)，其餘檢查皆為正常值範圍內。依據以上檢查結果，推測此孕婦可能為新診斷的全身性紅斑性狼瘡。和孕婦以及家屬討論過後決定於36+0週提早分娩，產下一名男嬰，體重2570克，APGAR分數為8(1分鐘)及9(5分鐘)。

討論：

蛋白尿和懷孕

沒有懷孕的健康成人，尿液排出的蛋白質應每日小於150毫克，腎絲球的過濾功能如果正常，大分子蛋白質幾乎無法通過腎絲球。健康的懷孕婦女，懷孕時腎血流量(renal plasma flow)增加，而且身體呈現高血容(hypervolemia)、血液稀釋(hemodilution)的狀態，降低血液中蛋白質的濃度和滲透壓(oncotic pressure)，以上原因使腎小球過濾

率(glomerular filtration rate)較一般成人上升，因此懷孕期間尿液會排出較多蛋白質。懷孕蛋白尿的形成通常發生在孕期的後半段，然而腎小球過濾率卻是從第一孕期就開始上升，所以另一假說為：腎小管回收蛋白質的能力下降也是造成懷孕蛋白尿的原因之一。

正常懷孕婦女至第三孕期其尿液排出的蛋白質大約一天達200至260毫克。傳統上懷孕的蛋白尿定義為24小時尿液排出的蛋白質大於300毫克，或者相當於尿液蛋白與肌酸酐比值(urine protein-to-creatinine ratio)大於0.3。

蛋白尿和懷孕相關的疾病，最為婦產科醫師熟知的即為子癇前症相關疾病，然而ACOG在2020年的gestational hypertension and preeclampsia的文章闡明蛋白尿已非子癇前症的診斷必要條件，且子癇前症病人有蛋白尿或無蛋白尿是否影響預後目前仍無定論。

腎病症候群(Nephrotic syndrome)

腎病症候群非單一疾病，而是一群因身體免疫系統反應或毒素導致腎絲球受損，造成蛋白質流失的腎臟疾病，其定義包含蛋白尿(一天蛋白質流失大於3.5克)、低白蛋白血症(血液白蛋白少於3g/dl)、血脂肪過高和水腫。

雖然子癇前症占懷孕蛋白尿很大一部分的原因，其他腎病症候群的可能原因亦須考慮，包括第一型和第二型糖尿病、A型免疫球蛋白腎病變(IgA glomerulonephritis)、局部節段型腎絲球硬化(focal and segmental glomerulosclerosis)、全身性紅斑性狼瘡腎炎(Lupus nephritis)、鏈球菌感染後腎小球腎炎(poststreptococcal glomerulonephritis)、膜性腎小球腎炎(membranous glomerulonephritis)、微小腎絲球疾病(minimal change disease)等。然而須留意的是，子癇前症和其他腎臟疾病有時難以區分，尤其有腎臟疾病的孕婦可能繼而引發子癇前症(superimposed preeclampsia)。以上腎臟疾病的診斷方式除了病史詢問、抽血和尿液檢查，必要時需要做腎臟穿刺檢查以查明病因(表格一)。

和其他高危險妊娠一樣，生產時機需要考慮到妊娠週數、母親和胎兒的狀態、繼續懷孕的風險等。需要考慮提早生產的狀況包括腎功能突然迅速惡化、無法控制的高血壓、蛋白尿本身不構成提早生產的適應症但嚴重且無法控制的水腫可以考慮、胎兒成長受到影響(例如：胎兒生長遲滯)等。

本案例中的孕婦，我們透過在家中以及住院血壓監測，密切觀察是否有高血壓的問題，但其量測的血壓值幾乎都在正常範圍內，因此我們可以排除子癇前症的可能，她的實驗室檢查數據以及臨床症狀符合典型的腎病症候群，又因為尿沈渣檢查中有紅血球，排除泌尿道感染的可能之後可以推論可能為腎絲球腎炎，我們進一步做了其他抽血檢查。我們決定在36週時讓病患提早分娩，考慮以下幾個原因，一、當時病患已經有寡尿的症狀；二、考量病患可能需要進行腎臟切片和後續的類固醇及免疫抑制劑治療。

全身性紅斑性狼瘡及懷孕

2019年「美國風濕病醫學會及歐洲風濕病醫學會」提出新的全身性紅斑性狼瘡診斷標準(2019 EULAR/ACR SLE classification criteria)，和2012年「全身性紅斑國際聯合臨床機構」(2012 SLICC criteria)的分類準則比較如表格二。值得注意的是，新的診斷標準以ANA陽性為全身性紅斑性狼瘡的「必要」條件，且使用加權分數的方式來計算各臨床或免疫學標準，總分大於等於十分可以診斷全身性紅斑性狼瘡。本案例的檢查結果，ANA和anti-dsDNA陽性、C3和C4低下、有蛋白尿症狀，綜合上述不論是2019 EULAR/ACR新診斷標準或2012 SLICC分類準則，都可以診斷為全身性紅斑性狼瘡。

患有全身性紅斑性狼瘡的孕婦有30%合併有慢性高血壓，繼而引發的子癇前症也不少見，狼瘡腎炎和子癇前症有一些共同的特徵如：血壓升高、蛋白尿、水腫、腎功能惡化，有時難以區分，嚴重子癇前症/子癇症的治療方式是生產，而狼瘡腎炎的治療方式是免疫抑制治療，兩者的治療方式截然不同，表格三為子癇前症和狼瘡腎炎的比較。

懷孕患有全身性紅斑性狼瘡的婦女，關節炎和漿膜炎可以用非類固醇抗發炎藥(Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)控制，但長期或大量服用此類藥物需注意可能有羊水過少和胎兒動脈導管閉鎖的問題；低劑量的阿斯匹靈(Aspirin)、奎寧(hydroxychloroquine)懷孕是可以使用的；類固醇亦是常用的藥物，但可能有血糖上升的問題；免疫抑制劑，如azathioprine可以用於使用類固醇無效的嚴重患者。Mycophenolate mofetil、methotrexate、cyclophosphamide為懷孕須避免的致畸胎藥物，如

果孕婦的病情過於嚴重需要使用這些藥物，務必和孕婦溝通可能的胎兒風險。

結語：

懷孕合併蛋白尿的狀況，雖然子癇前症相關疾病為最大宗，但如果病人的血壓不高，確有嚴重的蛋白尿時，我們需要排除其他造成腎病症候群的原因，才能給予病人適合的治療。

表格一、腎病症候群的評估

腎病症候群的評估	
病史詢問	是否有腎臟疾病的家族病史
	幼年時期是否有泌尿道感染、膀胱輸尿管逆流、腎絲球腎炎病史
	目前的症狀：是否有水腫、血尿、感染症狀、全身性紅斑性狼瘡症狀（疲倦、發燒、關節痠痛、臉部蝴蝶斑、圓盤性紅斑…）
	目前服用的藥物
理學檢查	血壓、心跳、體重、身體攝入及排出量
	是否有眼皮浮腫、頸靜脈鼓張、肋膜腔積水、腹水、下肢水腫、下肢的深層靜脈栓塞
基本檢查	尿沈渣檢查、尿液細菌培養
	蛋白尿的半定量或定量檢查：尿液試紙、24小時蛋白尿量、尿液蛋白質與肌酸酐比值
	Full blood count
	Serum creatinine、Na、K、Cl、albumin、glucose、cholesterol or triglyceride
其他檢查	C3、C4、ANA、anti-dsDNA、ANCA、anti-GBM、ASO titer、cardiolipin、IgA、uric acid、cryoglobulin
	Hepatitis B, hepatitis C, HIV
	腎臟超音波
	腎臟切片

表格二、全身性紅斑性狼瘡：2019 EULAR/ACR criteria和2012 SLICC criteria的比較

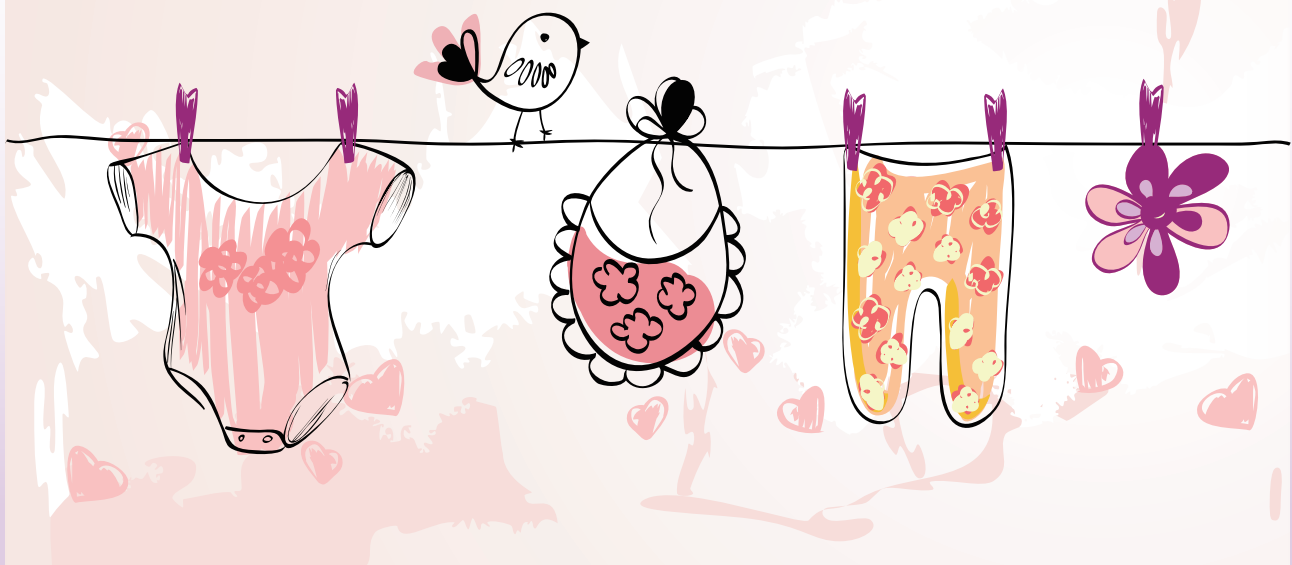
2019 EULAR/ACR criteria		2012 SLICC criteria
必要準則Entry criteria		臨床標準
ANA titer $\geq 1:80$		急性皮膚狼瘡
臨床標準	加權分數	慢性皮膚狼瘡
發燒 ($>38.3^{\circ}\text{C}$)	2	非疤痕性掉髮
白血球低下 ($<4000/\text{mm}^3$)	3	口腔或鼻腔潰瘍
血小板低下 ($<100,000/\text{mm}^3$)	4	關節侵犯(>2 個關節)
自體免疫性溶血	4	漿膜炎(肋膜炎、心包膜炎)
瞻妄	2	腎臟病變(proteinuria or RBC casts)
精神病狀態	3	神經學症狀(精神病狀態, 癲癇...)
癲癇	5	溶血性貧血
非疤痕性掉髮	2	白血球低下 ($<4000/\text{mm}^3$)
口腔潰瘍	2	血小板低下 ($<100,000/\text{mm}^3$)
亞急性皮膚或圓盤性紅斑	4	免疫學標準
急性皮膚狼瘡	6	ANA 陽性
肋膜或心包膜積液	5	Anti-dsDNA 陽性
急性心包膜炎	6	Anti-Sm 陽性
關節侵犯	6	Antiphospholipid antibody 陽性
蛋白尿 ($>0.5 \text{ g/1day}$)	4	C3, C4低下
腎臟切片Class II or V lupus nephritis	8	Direct Coombs test陽性(沒有溶血)
腎臟切片Class III or IV lupus nephritis	10	◆ 17個criteria中，至少有4項符合(臨床標準與免疫學標準至少各有一個)
免疫學標準	加權分數	◆ 若病人的ANA或anti-dsDNA陽性，且腎臟切片診斷為狼瘡性腎炎，也可歸類為全身性紅斑性狼瘡
anti-cardiolipin antibodies or anti-beta-2GP1 antibodies or lupus anticoagulant	2	
Low C3 or low C4	3	
Low C3 and low C4	4	
Anti-dsDNA antibody or anti-Smith antibody	6	
◆ 加權總分大於等於10分且符合至少一項臨床標準則可歸類為全身性紅斑性狼瘡		
◆ 每個項目不需要同時出現、每個項目只需要符合過一次		
◆ 如果有其他更能解釋病患症狀或檢查結果的診斷，則此症狀或檢查結果不列入計分		

表格三、狼瘡腎炎和子癩前症的比較

	狼瘡腎炎	子癩前症
臨床表徵	疲倦、頭痛、腎臟以外的病灶(皮疹、漿膜炎、關節炎)	頭痛、視力模糊、癲癇
血壓	正常或升高	升高
貧血	溶血性貧血	無
蛋白尿	有	有
肌酸酐	正常或升高	正常或升高
肝指數(ALT,AST)	正常	正常或升高
補體	降低	正常

參考資料：

1. Fishel Bartal M, Lindheimer MD, Sibai BM. Proteinuria during pregnancy: definition, pathophysiology, methodology, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Sep 1:S0002-9378(20)30989-3.
2. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020 Jun;135(6):e237-e260.
3. Côté AM, Sauvé N. The management challenges of non-preeclampsia-related nephrotic syndrome in pregnancy. *Obstet Med.* 2011;4(4):133-139.
4. Cunningham, F. G. (2018). *Williams obstetrics.* New York: McGraw-Hill Education.
5. Aringer, Martin et al. “2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus.” *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* vol. 71,9 (2019): 1400-1412. doi:10.1002/art.40930
6. Petri M, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2677-86.



文獻選讀

桃園秉坤婦幼醫院

藍天陽醫師/蔡宗勳醫師/洪秉坤醫師

Mifepristone and Misoprostol for Undesired Pregnancy of Unknown Location

Obstet Gynecol. 2022;139:771-80

DOI: 10.1097/AOG.0000000000004756

本回朔性研究旨在比較：早期懷孕且妊娠位置不明的孕婦給予Mifepristone and Misoprostol終止妊娠，相較於確認妊娠位置後給藥，其預後如何。

本研究自2014-2019，從5,619位自LMP 42天內，沒有主要子宮外孕風險，尋求流產之個案，收錄452位未知妊娠位置的病人。分為兩組，55位直接給予藥物並追蹤hCG(same-day-start group)，394位確認懷孕後給予治療並追蹤hCG(delay for diagnosis group)，3位直接接受手術。

結果確認懷孕後給予治療組(delay for diagnosis group)有31位診斷ectopic pregnancy，而直接給藥組(same-day-start group)別則無；確診時間(time to diagnosis)一即從不確定到確定可能妊娠位置一直直接給藥組(same-day-start group)時間較短(median 5.0 days vs 9.0 days; P=.005)。兩組因症狀返回急診及不回來追蹤的比例則無顯著差異。完全流乾淨的天數直接給藥組(same-day-start group)較低(median 5.0 days vs 19.0 days; P<.001)，但成功率較低(85.4% vs 96.7%; P=.013)，繼續懷孕的比例較高(10.4% vs 2.5%; P=.041)。

結論作者提到，理論上按比例應該在直接給藥組會有4例外孕病人但卻沒有，除了臨床或分析上的干擾，可能為早期給予藥物使外孕處自行吸收，稍早文獻亦發現未看到sac即藥物流產其疑似子宮外孕發生率為0.3%。作者認為早期給藥 1) 合理且有效的治療 2) 可提早診斷子宮外孕 3) 其風險為成功率較低及繼續懷孕的比例較高

Oxygen saturation in pregnant individuals with COVID-19: time for re-appraisal?

Am J Obstet Gynecol. 2022 Jun;226(6):813-816.

DOI: 10.1016/j.ajog.2021.12.023.

本文旨在討論，是否需要遵照各大婦產科醫學會(包括SFMF)建議，照顧Covid-19孕婦應維持血氧濃度(SpO₂)≥95%。

以下整理文中論述：

1. 文中首先論述，各醫學會建議血氧濃度≥95%係立基於一篇2001年的一篇臨床研究(Catanarite

等人所著，收錄28位ARDS孕婦)，引用舊的證據等於忽略了這20年來對於ARDS照護上的進展。此外，一些臨床模型顯示孕婦SpO₂<95%並非危險指標，把SpO₂ ≥95%作為孕婦合併ARDS的標準缺乏臨床實證。

2. 近期，在治療非孕婦Covid-19導致ARDS治療準則中，已將SpO₂標準下修至90%並建議SpO₂<92%再給予氧氣支持，且強烈證據顯示在急性病人給予較高氧氣支持(median baseline SpO₂ of 96%)反而增加死亡率；而對於孕婦病人，Pacheco等人則建議應避免SpO₂超過96%。目前學會標準訂在SpO₂≥95%將很難避免血氧會超過以上建議。
3. 孕婦得到Covid-19 delta後比之前的變異株更易變成重症，若以現有標準處置，可能會因為維持較高SpO₂而增加非侵入性氧氣給予，更早插管及使用呼吸器等，尤其在最近的delta疫情蔓延時。

文中亦建議使用體外胎兒監測作為評估工具，如果胎心音沒問題(reassuring)，孕婦維持SpO₂在92%-96%是謹慎且可以減少侵入性治療及接受侵入式治療衍伸的不良影響。

結論，作者建議將孕婦Covid-19合併ARDS的血氧標準，修改為維持在92%-96%，並且配合體外胎兒監測，可減少對孕婦的侵入性治療及其不良影響。

Erythromycin vs azithromycin for treatment of preterm prelabor rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis

Am J Obstet Gynecol. 2022 Jun;226(6):794-801.e1.

DOI: 10.1016/j.ajog.2021.12.262.

目前ACOG針對未足月早期破水 (preterm prelabor rupture of membranes; PPRM) 的孕婦建議使用廣效抗生素，是根據過去NICHD-MFMU和ORACLE兩個研究結果：給予Ampicillin合併Erythromycin靜脈滴注48小時，隨後改口服Amoxicillin及口服Erythromycin 五天，可延長破水到生產之間的潛伏期，也可降低新生兒感染的風險。而在2022年這篇meta-analysis目的在分析：若其中的Erythromycin以Azithromycin取代是否會有更好的結果。一共整理五篇觀察性研究；收錄1289名孕婦因早產早期破水，並且接受Azithromycin (口

服單次給藥或多天給藥)或接受7天Erythromycin作為抗生素預防措施的一部分進行比較。結果：兩組除了平均潛伏期天數接近(6.6 days vs 6.7 days, mean difference, 0.07 days)；在新生兒呼吸窘迫、敗血症發生率及死亡率也相近。接受Azithromycin治療的孕婦，總體臨床絨毛膜羊膜炎發生率，甚至比接受Erythromycin治療的更低(14% vs 25%, pooled odds ratio, 0.53)。此外把Azithromycin納入第一線的治療選擇，還有給藥方便，減少腸胃副作用及更少的花費等等優點，似乎是更好的選項。

Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy

N Engl J Med. 2022 May 12;386(19):1781-1792.

DOI: 10.1056/NEJMoa2201295.

過去尚未對慢性高血壓女性懷孕後的血壓控制目標提出明確的指引，甚至積極的血壓控制難免令人疑慮是否會影響到胎兒的生長。此篇目的在針對

不同控制血壓的策略，是否能在不影響胎兒生長的情況下，降低不良妊娠結局的發生率。

在2408名懷孕不到23周且罹患慢性高血壓的孕婦，被隨機分配到積極治療組：一開始就用藥物控制(將目標血壓控制到低於140/90 mmHg)或對照組：保守治療除非出現重度高血壓(SBP≥160 mmHg或DBP≥105 mmHg)才開始接受藥物治療(目標血壓也是低於140/90 mmHg)。結果積極治療組在子癲前症、早產(<37周)、嚴重高血壓的發生率較低(24.4% vs 31.1%, 27.5% vs 31.4%, 36.1% vs 44.3%)；且不會增加SGA(出生體重小於十個百分比)的風險(11.2% vs 10.4%, [RR] 1.04)；積極治療組可以減少不良的妊娠結局(嚴重子癲前症、<35周的醫源性早產、胎盤早期剝離或新生兒死亡)的發生率(30.2% vs 37.0%, [RR] 0.82)，且嚴重子癲前症、小於35周醫源性早產發生率的減少均有統計上的意義。結論在慢性高血壓的孕婦中，與僅保留治療重度高血壓的策略相比，以積極控制血壓低於140/90mmHg為目標的策略會有更好的妊娠結局，且SGA的風險不會增加。



111年度活動行事曆

月	日	活動名稱	地點
9	18(日)	降低周產期死亡率：現況與新知研討會	台北喜來登大飯店
10	23(日)	周專甄試	台大醫院兒童醫院
12	4(日)	第18屆第1次年會暨學術研討會 第18屆理事、監事選舉	張榮發基金會國際會議中心11樓
	17(六)	周產期醫學會、內分泌醫學會、糖尿病衛教學會聯合繼續教育課程活動	台大國際會議中心301室

理事長的話

7月10日舉行高危險妊娠照護教育訓練課程，有超過400名以上的學員線上參加。課程分別由台北榮民總醫院陳冠宇醫師（講授產中併發症與產後大出血處理）、台北馬偕紀念醫院王亮凱醫師（講授產房的黃金時刻：我們能做什麼？）、林口長庚紀念醫院許晉婕醫師（講授子癲前症及子癲前）、以及中國醫藥大學附設醫院張庭瑜醫師（講授孕前及妊娠糖尿病）主講。這四位講師都是醫學中心的新生代主治醫師，授課內容精彩、口條清晰，個案分享討論熱烈，相信有上課的學員都獲益良多。

除了繼續教育外，周產期醫學會也配合婦產科醫學會積極參與國內孕產婦健康照護政策的擬定與推動。例如，在去年新冠肺炎疫情爆發初期，即建議政府將孕產婦列為優先接種新冠肺炎疫苗對象。今年五月間個人代表學會參與中央流行疫情指揮中心專家諮詢會議，建議將孕產婦列為口服抗病毒藥物paxlovid 的給付對象，以及5月15日在疾管署舉行的「COVID-19產科應變研討會」中講授（確診孕婦及其新生兒的臨床處置原則）。我們也參與健保署修訂剖腹產適應症的決策過程，建議新增曾因陰道分娩造成四度裂傷併發肛門瘻管者以及多胞胎妊娠；近日則是經由台北長庚紀念醫院謝燦堂榮譽院長參與健保署藥品給付規定的修訂，將atociban 列為健保給付的安胎用藥，預計9月1日開始實施，將大幅減少安胎孕婦的經濟負擔。未來我們仍會朝向影響國家婦幼衛生政策這個方向繼續努力。

時值盛暑，疫情似乎也有消退的趨勢，希望大家平安。

洪泰和 醫師