

2024 年 01、02 月文獻選讀

臺北榮民總醫院 婦女醫學部 黃冠閔 / 葉長青

Two Randomized Trials of Low-Dose Calcium Supplementation in Pregnancy

N Engl J Med. 2024 Jan 11;390(2):143-153

PMID: 38197817 DOI: 10.1056/NEJMoa2307212

世界衛生組織建議鈣攝取量不足之孕婦族群每日補充 1500-2000mg 之鈣質，一日分三次給予，以降低子癲前症之風險。然而這樣的劑量給予方式較為繁瑣，不易推廣。研究團隊分別在印度及坦尚尼亞進行兩場獨立的臨床隨機試驗，比較孕婦每日補充 500mg 與 1500mg 鈣質的這兩個組別，對於子癲前症和早產的預防進行不劣性試驗 (non-inferiority test)。

這兩場臨床試驗分別納入了 11,000 名初產婦。在印度的臨床試驗中，每日補充 500mg 鈣質發生子癲前症的比例為 3.0%，而每日補充 1500mg 鈣質的組別為 3.6% (Relative risk: 0.84; CI 0.68-1.03); 在坦尚尼亞補充 500mg 的組別發生子癲前症的比例為 3.0%，而每日補充 1500mg 鈣質的組別為 2.7% (Relative risk: 1.1; CI 0.88-1.36)，兩者皆通過不劣性試驗的臨界值(non-inferiority margin) 1.54。對於早產的部分，在印度的臨床試驗中，每日補充 500mg 鈣質發生的比例為 11.4%，而每日補充 1500mg 鈣質的組別為 12.8% (Relative risk: 0.89; CI 0.80-0.98); 在坦尚尼亞的臨床試驗中，每日補充 500mg 鈣質發生的比例為 10.4%，而每日補充 1500mg 鈣質的組別為 9.7% (Relative risk: 1.07; CI 0.95-1.21)，針對早產的預防，印度的臨床試驗通過不劣性試驗，然而坦尚尼亞的臨床試驗未通過不劣性試驗的臨界值 1.16。

本研究顯示低劑量鈣質補充 (500mg) 與高劑量鈣質補充 (1500mg) 對於子癲前症之預防效果相當，在坦尚尼亞的臨床試驗顯示高劑量鈣質補充對於早產之預防有較好的效果，而印度的臨床試驗則是沒有差別。研究團隊將兩個臨床試驗進行統合分析，發現對於子癲前症和早產的預防兩個組別沒有顯著差異。

Maternal Vaccination Against COVID-19 and Neonatal Outcomes During Omicron: INTERCOVID-2022 Study

Am J Obstet Gynecol. 2024 Feb 15:S0002-9378(24)00078-4

PMID: 38367758 DOI: 10.1016/j.ajog.2024.02.008

INTERCOVID-2022 是一個大型跨國際的前瞻觀察性研究，針對新冠病毒 (omicron 變異株流行之期間) 與產婦是否接種疫苗進行分析。本研究自 2021 年 11 月 27 日至 2022 年 6 月 30 日，於 18 個國家，40 間醫療院所收案，對於每個收案的確診產婦，會搭配上兩名相同醫療院所、未確診的產婦進行配對並分析結果。Primary outcome 為新生兒確診率、severe perinatal morbidity and

mortality index (SPMMI)、早產率、新生兒死亡率、NICU 住院率及新生兒期確診率，同時也分析產婦之疫苗效果 (vaccine effectiveness)。

本研究總共收錄了 4,707 名新生兒，其中 1,577 名新生兒 (33.5%) 之生母確診，其餘為 3130 名新生兒 (66.5%) 的生母則未確診。確診的孕婦中 642 (40.7%) 人未接種疫苗，147 人 (9.3%) 尚未完全接種疫苗，551 人 (34.9%) 完成疫苗接種，237 人 (15.0%) 還多施打了追加劑。統計發現施打追加劑的產婦，其新生兒得到新冠肺炎之風險為未接種產婦的一半以下 (RR: 0.46; CI 0.21-0.91)。此外施打追加劑產婦的新生兒也有最低的早產、呼吸窘迫及 NICU 入住天數。與未確診產婦相比，確診但未接種疫苗之產婦新生兒死亡率翻倍 (RR:2.06; CI 1.06-4.00)。疫苗的接種 (主要為 mRNA 與 AZ 疫苗) 與先天性異常無相關性。產婦接種疫苗對於新生兒皆有保護效果，其中又以施打過追加劑疫苗者最佳。疫苗保護效果最佳的時間為生產前 100 日 (約 14 星期) 內施打追加劑，超過後保護效果逐漸變差，尤其是分娩時間為施打過後 200 日以上者。本研究也發現，不論是新生兒肌膚接觸或親餵母乳皆不會提高新生兒感染風險。

總結來說，未施打疫苗的確診產婦新生兒死亡率大幅上升，接種疫苗後早產和新生兒不良事件發生率顯著下降。根據研究結果，在 omicron 變異株流行之期間產婦生產前 100 日內有接種過疫苗(追加劑)可以最大程度保護新生兒。

Intrapartum cardiotocography with simultaneous maternal heart rate registration improves neonatal outcome

Am J Obstet Gynecol. 2024 Jan 23:S0002-9378(24)00033-4

PMID: 38272284 DOI: 10.1016/j.ajog.2024.01.011

本研究比較不同胎兒監測方式對於新生兒短期與長期預後進行大型回溯式世代研究 (retrospective cohort study)，研究對象為芬蘭一所醫學中心，自 2005 年 10 月 1 日至 2023 年 9 月 30 日，收錄足月單胞胎陰道自然生產 (排除器械輔助生產) 的個案，依照胎兒監測方式分為三個組別：單獨使用超音波胎兒心音監測、胎兒產婦心率同步監測 (兩者顯示於同一螢幕上) 及胎兒頭皮電極監測。預後指標包含臍動脈 pH 值、low APGAR score、新生兒插管/急救、NICU 住院、新生兒腦病變 (neonatal encephalopathy) 及新生兒早期死亡率。

此研究共收錄 213,798 次自然生產，僅使用超音波胎兒心音監測的組別為 81,559 (38.1%)，使用胎兒產婦心率同步監測為 62,268 (29.1%)，使用胎兒頭皮電極為 69,971 (32.7%)。僅使用超音波胎兒心音監測與胎兒產婦心率同步監測相比，會增加新生兒腦病變 (OR:1.48; CI 1.08-2.02)、新生兒插管 (OR:1.22; CI: 1.03-1.44) 及新生兒嚴重酸血症 (定義為臍動脈 pH 值 <7.00 或 BE $\leq$ -12.0 mmol/L) 的發生率 (OR: 2.03; CI 1.65-2.50)。相對於胎兒頭皮電極監測，超音波胎兒心音監測和胎兒產婦心率同步監測皆會造成新生兒嚴重酸血症比例上升 (分別為 OR:2.78; CI 2.23-3.48 與 OR:1.37; CI 1.05-1.78)。然而對於新生兒腦病變的發生，胎兒產婦心率同步監測和胎兒頭皮電極監測兩者無顯著差異。

超音波胎兒心音監測若無搭配同步的產婦心率監測，新生兒腦病變與新生兒嚴重酸血症的比率會顯著增加。此研究建議以胎兒產婦心率同步監測或胎兒頭皮電極監測作為待產時期的胎兒監測工具。

Risk of Immune-related Diseases in Childhood after Intrapartum Antibiotic Exposure

Am J Obstet Gynecol. 2024 Feb 16:S0002-9378(24)00086-3

PMID: 38368916 DOI: 10.1016/j.ajog.2024.02.020

本研究探討待產時使用抗生素與新生兒免疫疾病之相關性，收錄芬蘭兩家醫學中心的陰道生產產婦共 45,575 人進行世代研究，其中 9,733 人(21%) 在陰道生產前 24 小時有接受靜脈注射之抗生素 (主要為乙型鏈球菌之預防性抗生素)。待產時使用抗生素的新生兒產生自體免疫疾病之調整風險比值 (adjusted hazard ratio) 為 1.28; CI 1.02-1.62，增加了 22%的人群歸因分數 (population attributable fraction) (CI 6%-39%)。待產時使用抗生素則不會增加過敏性疾病和阻塞性呼吸疾病的發生，其調整風險比值分別為 1.08 (CI 0.97-1.20) 和 1.04 (CI 0.96-1.14)。

此研究發現，待產時使用抗生素，可能與新生兒後續自體免疫疾病的發生有關 (有統計意義的包含類風濕疾病和自體免疫眼部疾病)，這項發現支持了未來尋求更精準的乙型鏈球菌預防性抗生素的使用策略。

Neonatal Birth Weight with Daily Compared With Every-Other-Day Glucose Monitoring in Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial

Obstet Gynecol. 2024 Feb 8. Online ahead of print.

PMID: 38330409 DOI: 10.1097/AOG.0000000000005528

本研究旨在評估每日或隔日監測血糖 (皆為一天四次) 對於妊娠糖尿病產婦之新生兒體重、胰島素的使用及病人對於血糖監測之接受程度。

此研究是不劣性的隨機對照試驗 (non-inferiority randomized controlled trial)，在紐約一家醫療院所自 2021 年四月至 2022 年五月納入 197 名單胞胎、於妊娠 20 週診斷之妊娠糖尿病的產婦。有 98 名產婦分配在每日測量組，另外 99 名產婦分配在隔日測量組。兩組的新生兒體重平均分別為 3,090±418 公克及 3,181±482 公克，兩組平均值差異的信賴界限上限 (upper confidence limit for the mean difference) 為 197 公克，小於不劣性試驗的臨界值 200 公克 (P=.046)。兩組別的空腹及飯後血糖值相似，使用胰島素的比例與時機無顯著差。異隔日測量組的產婦對於血糖測量的遵從性較高，即便兩組間的受試者對於血糖測量的滿意度沒有差異。

妊娠糖尿病產婦不論是每日或隔日監測血糖，對於胎兒出生體重、胰島素的使用及血糖控制無明顯差異，隔日監測血糖可能有助於減少心理、經濟和生理上的負擔。

Late Preterm Antenatal Steroids for Reduction of Neonatal Respiratory Complications
A Randomized Controlled Trial

Obstet Gynecol. 2024 Feb 8. Online ahead of print.

PMID: 38330411 DOI: 10.1097/AOG.0000000000005520

本研究探討產前類固醇是否能有效減少妊娠 34 週至 36+6 週有早產風險之新生兒呼吸相關併發症。

這是一個於印度舉行的單一醫學中心、三盲的隨機臨床試驗，招募妊娠 34 週至 36+6 週有早產風險之產婦分別給予產前類固醇與安慰劑。主要療效指標為新生兒呼吸窘迫，定義為出生 72 小時內至少使用 2 小時以上任何形式的氧氣供應，新生兒次要指標為新生兒呼吸陣喘 (Transient Tachypnea of Newborn)、死產、壞死性腸炎、低血糖、新生兒黃疸等，產婦次要指標則包含絨毛羊膜炎、產後大出血、產褥熱及住院天數。此試驗於 2020 年 3 月至 2022 年八月納入 424 名個案 (最終分析 402 人)，對於主要療效指標新生兒呼吸窘迫，產前類固醇組 (4.9%) 與安慰劑組別 (4.8%) 間無顯著差異 (RR 1.03, CI 0.57-1.84)，其餘新生兒及產婦次要指標兩組間亦無顯著差異。

此研究顯示妊娠 34 週至 36+6 週有早產風險之產婦給與產前類固醇無法有效降低其新生兒因呼吸窘迫而需要接受氧氣治療的比例。