

千分之一風險，我們做了許多！
十分之一風險，我們做了多少？

美國西北大學凱洛格管理學院終身教授，「現代行銷學之父」的巨著「社會行銷 (Social Marketing)」，是現代 EMBA 學程、醫療管理學、公共衛生學必備、必修的經典教科書。所謂社會行銷，意即使用行銷原則與技術影響社會大眾的想法與行為。近三十年來，社會行銷解決了許多公眾健康、環境保護，甚至社區關懷的議題。

雖然，大部分的台灣婦產科醫師並未研讀過社會行銷這本書；但卻把社會行銷的理念及精神貫徹得淋漓盡致。以母胎醫學領域中的產前胎兒唐氏症檢測而言，優生保健法頒佈施行初期，建議高齡孕婦接受羊膜穿刺產前診斷，接著，針對所有孕婦推行更廣泛普及的唐氏症篩檢，透過孕中期的母血標誌檢測，及更進階的孕初期胎兒超音波篩查，台灣的唐氏症活產率從千分之一，直直落至目前的千分之零點一。對於發生率約為千分之一的胎兒先天異常疾病，台灣的母胎醫學做了領先全球的措施，成功防止此一疾病的產生。

近幾年來，早產被稱為母胎醫學的「文明病」。原因是，已開發國家的早產發生率，不降反升；而台灣亦然，國內的早產發生率介於 9-11%，也就是十分之一的新生兒是以早產兒的身份提前來報到。雖然，近年來的新生兒照護科技不斷進展，使得「巴掌大仙子」的存活率，及得以救治的胎兒體重及周數頻頻破紀錄；反觀，母胎醫學對於這十分之一風險的周產兒疾病，投入的關注及獲得的成果，相對不足。

繼 2003 年，美國知名的 The March of Dimes 基金會積極投入早產防治工作後；世界衛生組織 WHO 亦提出相對應的千禧年早產防治計劃。目前，全球都積極向早產發生率宣戰。

台灣母胎醫學會配合主流醫療發展，今年年會即以早產防治為主軸，並推出新版「早產防治網」，期盼從醫學再教育，科普宣教手段有效改善這十分之一的風險。本次大會，亦為最新台灣母胎醫學學術、研究成果的大驗收。

期待您的參與、並賜指導！

台灣母胎醫學會

秘書長 蕭慶華

備任理事長 陳明

理事長 鄭博仁

議程表

時間	課程名稱	授課講師
08:00	Registration 報到	
08:20	Opening Remarks 大會貴賓致詞	衛生福利部國民健康署 邱淑緝署長 台北市立聯合醫院 黃蓮奇副院長
08:30	Section A 主持人：陳持平 教授 / 陳明 主任	
08:30	A1：全基因趨勢記分：一種創新的非侵入性胎兒染色體檢測演算法	陳 明(彰化基督教醫院)
09:00	A2：Prenatal targeted array CGH for fetuses in first trimester screening with ultrasound anomalies	李毓莉／蕭慶華(台北市立聯合醫院)
(每題報告 7分鐘)	A3：Chromosome distribution of early miscarriages with present or absent embryos: Female dominance	鄭欣欣／蔡慶璋(高雄長庚醫院)
	A4：頭胸連體嬰合併透納氏症候群	陳冠儒／鄭博仁(林口長庚醫院)
討 論		
09:30	Section B 主持人：謝豐舟 教授 / 康琳 主任	
	B1：Association studies of cytokine genes and preeclampsia in Taiwan	康 琳(成大醫院)
10:00	B2：採用「糖尿病與妊娠研究小組國際協會」(International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups)所訂定的妊娠糖尿病診斷標準後對周產期結果的影響	李汶芳／洪泰和(台北長庚醫院)
(每題報告 7分鐘)	B3：Insulin resistance in growth restricted fetus: demonstration of fetal plasty by monozygotic model	蘇聖淵／詹耀龍(林口長庚醫院)
	B4：Application of impedance electrocardiol velocimetry in pregnant women	黃建勳／鄭碧華(嘉義長庚醫院)
討 論		
10:30	Coffee break	
11:00	Section C 主持人：謝燦堂 教授 / 曾英智 主任	
	C1：早產防治：從生殖道微生態保健切入	鄭博仁(林口長庚醫院)
11:30	C2：The differences of cervical parameter with three-dimensional transabdominal ultrasonography according to parity and previous delivery mode in asymptomatic pregnant women at 20-24 weeks --a preliminary study.	曾裕凱／林坤沂(彰濱秀傳醫院)
(每題報告 7分鐘)	C3：對於羊膜袋膨出之婦女進行緊急環紮術之臨床回顧：單一醫學中心之經驗 The experience of rescue cerclage for cervical incompetence with amniotic bag protruding from a single medical center.	王彥筑／許貴程(彰化基督教醫院)
	C4：台灣地區孕婦對早產防治的認知Pregnant women's knowledge of preterm labor in Taiwan	鄭博仁(林口長庚醫院)
討 論		
12:00	會員大會 午餐、休息	鄭博仁 理事長／蕭慶華 秘書長
14:00	Section D 主持人：蕭勝文 副教授 / 蔡慶璋 主任	
	D1：臍帶細胞的應用－從基礎到臨床	林坤沂(彰濱秀傳醫院)
14:30	D2：Sonographic features of antenatal renal peliectasis predicting dilated newbornrenal pelvis	周靜玉／曾英智(新竹國泰醫院)
(每題報告 7分鐘)	D3：Second-trimester placental volume and vascular indices in the prediction of small-for-gestational-age neonates	方詩雯／蔡慶璋(高雄長庚醫院)
	D4：Successful treatment of Hb Bart'S with intrauterine transfusion and early cord blood transplantation: Report of one case	袁家俊／何 銘(中國醫藥大學附設醫院)
討 論		
15:00	Section E 主持人：洪泰和 副教授 / 何 銘 醫師	
	E1：Congenital infections screening review and update	何 銘(中國醫藥大學附設醫院)
15:30	E2：New uterine suture technique of cesarean section	江嶺諭／陳志堯(台北榮民總醫院)
(每題報告 7分鐘)	E3：Vaginal birth after cesarean section: Ten years of experience in a tertiary medical center in Taiwan	李偉浩／陳志堯(台北榮民總醫院)
	E4：三軍總醫院近十年來胎死腹中的分析	劉俐君／黃貴帥(三軍總醫院)
討 論		
16:00	Coffee break	
16:30	Section F 主持人：林珮瑩 主任 / 周明明 主任	
	F1：Influenza in Pregnancy：Vaccination Improve the Maternal and Child Outcome	黃玉成 (林口長庚紀念醫院)
17:00	F2：Utero-cutaneous fistula and abscess formation after caesarean section secondary to placenta previa-accreta underwent chemotherapy	陳三農／卓福男(高雄榮民總醫院)
(每題報告 7分鐘)	F3：Primary and Secondary Pulmonary Hypertension in pregnancy	宮曉帆／周明明(台中榮民總醫院)
	F4：Marfan syndrome 患者孕程處理-案例分享	陳雅芳／周明明(台中榮民總醫院)
討 論		
17:30	Closing Remarks	



全基因趨勢記分法：一種創新的非侵入性 胎兒染色體檢測演算法

陳明 醫師

彰基基因醫學部部主任

台大醫院基因醫學部主治醫師

衛生福利部國民健康署認證遺傳諮詢中心，臨床細胞遺傳檢驗機構，基因檢驗機構主持人

台大生命科學博士 英國格拉斯哥大學醫學遺傳所碩士榮譽畢業 台大醫學士前十名畢業

教育部公費留學得主

世界胎兒鏡工作小組 會士

本次演講將報告一種由彰基，林口長庚，中央研究院和台大醫院一起研發的屬於台灣的非侵入性胎兒染色體檢測演算法，這個方法由研究總主持人陳明醫師在今年歐洲婦產科醫學會年會特選口頭報告獲得好評，且刊登在七月號婦產科超音波雜誌。自從 2011 年相關檢測在中國大陸和美國問世以來，商業公司主導了這個領域，但今年我們和荷蘭分別報告了由學術機構主導，產業界配合的檢測演算法，避免了專利的壟斷，同時提出自己可以讓國際同行信服的效度數據，我們非常榮幸向國內同行介紹我們的方法。我們樂見百家爭鳴，不樂見壟斷，也不樂見商業主導醫療，我們希望在現有的衛生福利部遺傳檢測和罕病醫療相關評核機制下，建立一個具備國際標準又負責的檢測平台。



Genome-wide normalized score: a novel algorithm to detect fetal trisomy 21 during non-invasive prenatal testing

C. H. YEANG^{*#}, G. C. MA^{†‡#}, H. W. HSU[†], Y. S. LIN[§], S. M. CHANG[†], P. J. CHENG[¶],
C. A. CHEN^{**}, Y. H. NI^{††} and M. CHEN^{†**††‡‡§§}

^{*}Institute of Statistical Science, Academia Sinica, Taipei, Taiwan; [†]Department of Genomic Medicine, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan; [‡]Institute of Biochemistry and Biotechnology, Chung Shan Medical University, Taichung, Taiwan; [§]Welgene Biotechnology Company, Nangang Business Park, Taipei, Taiwan; [¶]Department of Obstetrics and Gynecology, Chang Gung Memorial Hospital-Linco Medical Center, Chang Gung University College of Medicine, Taoyuan, Taiwan; ^{**}Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine and Hospital, National Taiwan University, Taipei, Taiwan; ^{††}Department of Medical Genetics, College of Medicine and Hospital, National Taiwan University, Taipei, Taiwan; ^{‡‡}Department of Life Sciences, National Chung Hsing University, Taichung, Taiwan; ^{§§}Department of Life Sciences, Tunghai University, Taichung, Taiwan

KEYWORDS: genome-wide; MPSS; NIPT; plasma DNA; statistical algorithm

ABSTRACT

Objectives Non-invasive prenatal testing for fetal trisomy 21 (T21) by massively parallel shotgun sequencing (MPSS) is available for clinical use but its efficacy is limited by several factors, e.g. the proportion of cell-free fetal DNA in maternal plasma and sequencing depth. Existing algorithms discard DNA reads from the chromosomes for which testing is not being performed (i.e. those other than chromosome 21) and are thus more susceptible to diluted fetal DNA and limited sequencing depth. We aimed to describe and evaluate a novel algorithm for aneuploidy detection (genome-wide normalized score (GWNS)), which normalizes read counts by the proportions of DNA fragments from chromosome 21 in normal controls.

Methods We assessed the GWNS approach by comparison with two existing algorithms, i.e. Z-score and normalized chromosome value (NCV), using theoretical approximations and computer simulations in a set of 86 cases (64 euploid and 22 T21 cases). We then validated GWNS by studying an expanded set of clinical samples (n = 208). Finally, dilution experiments were undertaken to compare performance of the three algorithms (Z-score, NCV, GWNS) when fetal DNA concentration was low.

Results At fixed levels of significance and power, GWNS required a smaller fetal DNA proportion and fewer fetal MPSS reads compared to Z-score or NCV. In dilution experiments, GWNS also outperformed the other two methods by reaching the correct diagnosis with the lowest range of fetal DNA concentrations (GWNS, 3.83–4.75%; Z-score, 4.75–5.22%; NCV, 6.47–8.58%).

Conclusion Our results demonstrate that GWNS is comparable to Z-score and NCV methods regarding the performance of detecting fetal T21. Dilution experiments suggest that GWNS may perform better than the other methods when fetal fraction is low. Copyright © 2014 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd.

INTRODUCTION

Recent development of massively parallel shotgun sequencing (MPSS) technologies enables researchers to detect fetal aneuploidies from maternal plasma; thus, the use of invasive procedures, which carry a small but significant risk of miscarriage, can be reduced^{1–8}. The number of MPSS reads from distinct chromosomes constitutes relatively fixed ratios⁹. These ratios depend on a variety of factors, e.g. total length, proportion of repeat sequences and guanine-cytosine (GC) content of each chromosome.

A popular method of non-invasive prenatal testing (NIPT) for trisomy 21 (T21) using circulating fetal DNA in maternal plasma was described in 2008⁶. Each sample gave rise to a ratio of the number of reads belonging to chromosome 21 to the total read number (denoted as y_{21}), and the mean and standard deviation of y_{21} among control samples with normal karyotype were evaluated. The y_{21} value of a sample with unknown fetal karyotype was then normalized by the control mean and standard deviation to form z_{21} (equation 1). Z-scores above a threshold value were labeled as T21, as disproportionately more reads were from chromosome 21. Z-scores depend solely on chromosome 21 read numbers and thus are sensitive to variations in chromosome 21 reads.

Correspondence to: Dr M. Chen, Department of Genomic Medicine, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan (e-mail: mchen_cch@yahoo.com)

#C. H. Y. and G. C. M. contributed equally to this study.

Accepted: 26 March 2014



Sehnert *et al.*⁸ proposed an alternative algorithm by calculating the ratio of the chromosome 21 read number to the read number of a reference chromosome 9. The algorithm was termed the normalized chromosome value (NCV). NCV improves utilization of information but still does not take into account information from all remaining chromosomes.

We propose here a novel algorithm to fully utilize read counts from all 22 autosomes. The DNA read proportion of each chromosome constitutes a robust ratio among normal controls. We normalized the proportion of DNA reads originating from a specific chromosome (e.g. chromosome 21) using its corresponding ratio from normal controls. We call this method the genome-wide normalized score (GWNS). If the test sample has a normal karyotype, its GWNS for each chromosome is close to 1. Conversely, deviations in GWNS from 1 likely arise from aneuploidy. We compared the T21 detection performances of these three methods (Z-score, NCV and GWNS) in this study.

MATERIALS AND METHODS

Three methods of trisomy detection

Z-score

The ratio of chromosome k read number to the total read number was denoted as y_k . For a sample with unknown fetal karyotype, y_k was normalized by the mean and standard deviation acquired from normal controls:

$$z_k = \frac{y_k - E[y_k|\text{normal control}]}{\sqrt{\text{var}[y_k|\text{normal control}]}} \quad (1)$$

Chiu *et al.*⁶ assumed that $z_k \sim N(0,1)$ and employed z_{21} to quantify deviation of the chromosome 21 read counts from normal controls.

Normalized chromosome value (NCV)

Because z_k depends only on the read number of the target chromosome, it is sensitive to its fluctuation. Sehnert *et al.*⁸ replaced the denominator of y_k with the read number from a reference chromosome R and defined the ratio as $s_k = \frac{y_k}{y_R}$. The reference chromosome is supposed to remain euploid across all samples. They chose chromosome 9 as the reference for chromosome 21. Analogous to Z-scores, the ratio was normalized by the mean and standard deviation acquired from normal controls:

$$\xi_k \equiv \frac{s_k - E[s_k|\text{normal control}]}{\sqrt{\text{var}[s_k|\text{normal control}]}} \quad (2)$$

They called ξ_k NCV, assumed $\xi_k \sim N(0,1)$ and employed ξ_k to detect T21 as well as other aneuploidies.

Genome-wide normalized score (GWNS)

If counts from all chromosomes are to be used they must be transformed into comparable values. Among euploid samples, the read number from each chromosome should constitute a relatively robust ratio. Consequently, the read number ratio of chromosome k (y_k) normalized by the robust ratio should be close to 1 for all chromosomes among all euploid samples. Deviation of the normalized scores from 1 indicates an aneuploidy such as T21. Since normalized scores become comparable for all chromosomes, the significance of T21 deviation can be quantified by the normalized scores from all chromosomes instead of chromosome 21 and/or chromosome 9 alone. Specifically, these ratios were denoted as m_k ($k=1, \dots, 22$)

where $\sum_{k=1}^{22} m_k = 1$. m_k is proportional to the length of chromosome k if all reads are uniquely mappable and uniformly sampled from all chromosomes. In reality, m_k also depends on other factors such as GC content and repeat sequence distributions in the genome. In each control sample the ratio of each chromosome read number is normalized by m_k :

$$r_k^i = \frac{y_k^i}{m_k} \quad (3)$$

where y_k^i denotes the ratio of chromosome k reads in sample i . Normalized ratios of all chromosomes are comparable since their means are all equal to 1. Consequently, we can exploit data from all chromosomes to detect aneuploidies such as T21. For each case with an unknown fetal karyotype, we evaluated the normalized ratio of chromosome 21 reads and denoted it as r_{21}^{new} . We counted the fraction of r_k^i 's in the control samples that exceed r_{21}^{new} and used it as the P -value of the GWNS in T21 detection.

Statistical comparison of trisomy detection methods

For each detection method, accuracy – significance (1 – type I error rate or 1 – false-positive rate) and power (1 – type II error rate or 1 – false-negative rate) are positively correlated with both fetal DNA proportions and total MPSS read numbers. Different combinations of fetal DNA proportions and total read numbers may achieve the same level of accuracy. We term the union of all these combinations an ‘isoquality curve’ in the two-dimensional parameter space. With a fixed level of significance and power, we compared positions of the isoquality curves among three different methods: Z-score, NCV and GWNS. To justify the use of GWNS before being applied to real samples, we did theoretical approximations (Appendix S1), followed by simulations on a set of simulated data as well as real MPSS data (Appendix S2).

In addition to isoquality curves, we compared detection accuracy of three methods using receiver–operating characteristics (ROC) curves. We generated ROC curves by varying detection thresholds for diluted and undiluted samples, and reported the areas under the ROC curves (AUC).

Clinical validation of GWNS

Further details are provided in Appendix S3.

Samples

Peripheral blood samples were collected from a cohort of 208 women with singleton pregnancies and plasma DNAs were extracted and used for MPSS analysis (Table S1). To evaluate GWNS, reference data from euploid pregnancies must be established in advance. In our samples, 55 normal pregnancies were randomly selected as reference controls and the remaining 128 disomy 21 (D21, including 124 euploid and four T18 cases) and 25 T21 pregnancies were used as the test sample set. Additionally, to evaluate the minimum fraction of fetal DNA that would be detected in GWNS, 14 serially diluted plasma DNA libraries derived from four T21 pregnancies (Figure S1) were also included for analysis.

MPSS

Approximately 1 ng of plasma DNA was used for DNA library construction with the beta chromatin immunoprecipitation sequencing (ChIP-Seq) sample preparation kit (Illumina, Inc., CA, USA) with minor modifications. Adapter-ligated DNA fragments were first amplified for 4-cycle polymerase chain reaction (PCR) (consecutively, 10 s at 98 °C, 30 s at 63 °C and 1 min at 72 °C) and recovered after agarose (3%) gel electrophoresis. Selected DNA libraries were additionally amplified for 12-cycle PCR. Libraries were sequenced with single-end 50 cycles on GAIIx (Illumina) following an 8-plex/lane protocol.

Bioinformatic analysis

Qualified 50-bp single-end reads were aligned to the human reference genome (hg19) using the Burrows–Wheeler aligner¹⁰. Duplicate and imperfectly mapped reads were removed. Only reads that were unambiguously mapped to the human genome, without any mismatch, were retained for further analysis. The effect of GC bias was corrected by LOESS regression⁹. Normalized read counts were used to detect fetal T21 by applying GWNS and two previously reported methods, Z-score⁶ and NCV⁸. In GWNS analysis, the fixed constant m_k (Table S2) was derived from read fractions of all autosomes of the 55 reference controls.

RESULTS

Comparison of ROC curves among three detection methods

The three methods yielded perfect ROC curves (AUC 1.0, or 100% sensitivity and specificity were simultaneously achieved) on undiluted samples (Figure S2). By pooling samples with diluted treatments, ROC curves (Figure 1) were degraded, yet still nearly perfect. The AUCs obtained

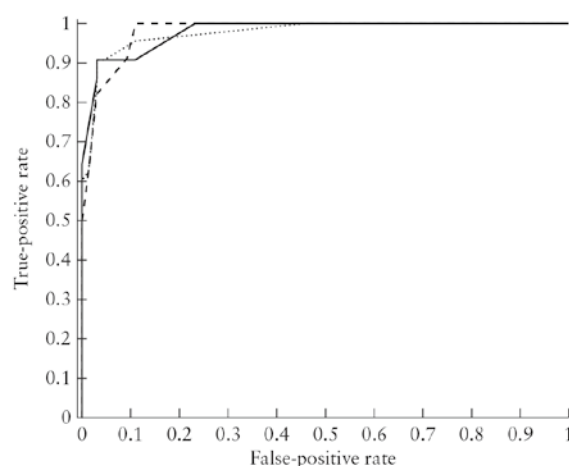


Figure 1 Receiver–operating characteristics (ROC) curves of three detection methods for trisomy 21 applied to a diluted dataset of 86 clinical test samples (64 euploid and 22 trisomy 21 pregnancies) (Table S2.1 in Appendix S2). The areas under the ROC curve for the Z-score (—), normalized chromosome value (.....) and genome-wide normalized score (---) methods were 0.9794, 0.9762 and 0.9794, respectively.

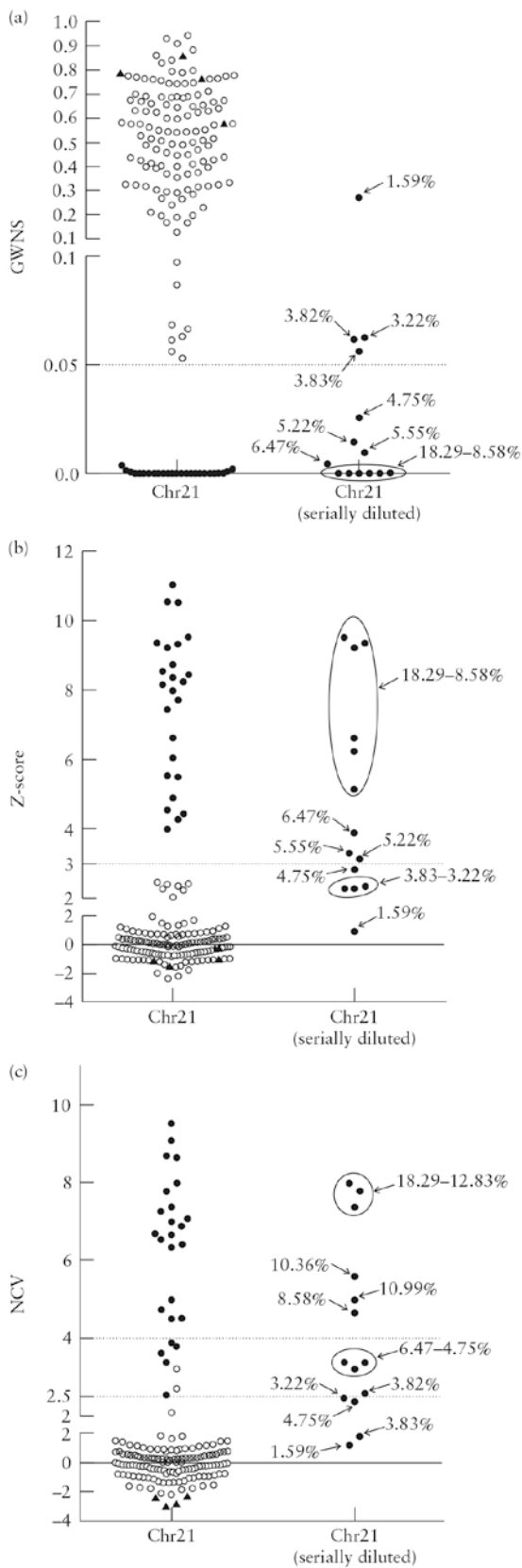
with the three methods were 0.9794 (Z-score), 0.9762 (NCV) and 0.9794 (GWNS). Prediction accuracy was sensitive to total read numbers and fetal DNA fractions. We varied combinations of six possible total read numbers and 22 possible fetal DNA fractions and compared AUC orders of the three methods in all parameter combinations among simulated data and reads resampled from experimental data.

Table 1 reports the numbers (and percentage) of parameter combinations from simulation and resampled experimental data for which each of the three methods prevailed in terms of AUCs. On both simulated and resampled data, GWNS prevailed in the highest numbers

Table 1 Prediction accuracy* for each method (Z-score, normalized chromosome value (NCV) and genome-wide normalized score (GWNS)) based on simulated and resampled experimental data

Dataset	Combinations (n (%))
Simulated data	
Z-scores	32 (24)
NCV	28 (21)
GWNS	46 (35)
Experimental data	
Z-scores	87 (33)
NCV	42 (16)
GWNS	100 (38)

*Prediction accuracy was measured by the area under the receiver–operating characteristics curve (AUC). Each entry specifies the number (percentage) of combinations (six total read numbers, 22 fetal DNA fractions) for which each method achieved the best performance in terms of AUC. There were 132 parameter combinations in simulation studies. In real experimental data analysis, an additional parameter of the number of resampled data points (1 or 10) was introduced. Hence, there was a total of 264 parameter combinations.



of parameter combinations compared with others. For instance, on resampled data GWNS had higher AUCs than did other methods in 100 (38%) parameter combinations, whereas Z-scores and NCV were dominant in 87 (33%) and 42 (16%) parameter combinations, respectively.

Clinical validation of GWNS

By applying the 8-plex/lane protocol on GAIIX, we obtained 3–4 million 50-bp sequencing reads per sample. After trimming 2–5% low-quality sequences and 1–2% duplicate reads, approximately 85–89% of total reads mapped uniquely to the human genome without any mismatch. With GC correction using Loess (local regression), *c.* 1.4% of reads mapped to chromosome 21 in the 55 reference controls. To determine chromosome status in a test plasma DNA, the *P*-value (i.e. GWNS) of the genome-wide normalized ratio of chromosome 21 was calculated. We set a cut-off value of *P* = 0.05 to signify a difference of a chromosome of a test sample from 95% CIs of the same chromosome in the disomy cases. Figure 2 shows the results for aneuploidy analysis of chromosome 21 in two sample sets: 153 test samples and 14 serially diluted T21 samples (see Materials and Methods). In the first sample set, all 25 T21 cases had a *P*-value < 0.05 (range, 0–0.0037) and D21 cases (*n* = 128) had a *P*-value > 0.05 (range, 0.069–0.916). Therefore, under the defined criterion of aneuploidy, *P* < 0.05, sensitivity and specificity of GWNS to detect T21 were all 100%. The results were comparable to those of Z-score, and superior to those of NCV for which four samples with values of 2.5 < NCV < 4.0 were classified as 'no call' (Figure 2). In the second sample set, it was not surprising to find that not all samples were correctly classified as T21 since samples were serially diluted by maternal blood cell DNA, in which fetal DNA fractions varied from 1.59% to 18.29% (Figure 2). Using GWNS, samples with 4.75% fetal DNA fractions were correctly identified with *P* < 0.05, whereas, using Z-score and NCV, the minimum fractions of fetal DNA that could be detected were *c.* 4.75–5.22% and 6.47–8.58%, respectively, if the reported criteria of |Z-score| > 3 and NCV > 4 for classification of affected cases were adopted (Figure 2).

Figure 2 Trisomy 21 (T21) screening by three detection methods for samples of a clinical plasma DNA set (128 disomy 21 (124 euploid plus four T18) and 25 T21 pregnancies) and a set of serially diluted T21 plasma DNA samples (14 samples including fetal DNA fractions ranging from 18.29 to 1.59%, with the fetal fraction for each diluted DNA mixture indicated in the figure; see Appendix S3 and Figure S1 for details). Dotted lines indicate thresholds for diagnosis of affected fetuses using: (a) genome-wide normalized score (GWNS) (*P* < 0.05), (b) Z-score (|Z-score| > 3) and (c) normalized chromosome value (NCV) (NCV > 4) methods. Note that 2.5 < NCV < 4 was classified as 'no call'¹⁸. ○, normal euploidy; ▲, trisomy 18; ●, trisomy 21.

DISCUSSION

Non-invasive prenatal screening of fetal aneuploidy by maternal plasma DNA sequencing has become clinically available for pregnant women but test performance is profoundly limited by counting statistics¹¹. This study demonstrates that use of complete sequencing information from all chromosome reads increased detection sensitivity for fetal aneuploidy. Overall, Z-score and GWNS perform comparably with MPSS experimental data, and both methods are superior to NCV. However, GWNS requires smaller total read numbers and fetal DNA proportions in order to reach the same levels of type I (false-positive) and type II (false-negative) errors. This advantage can be crucial when samples are collected in early gestation or at limited sequencing depth. GWNS requires fewer fetal DNA fractions or total read numbers to achieve the same accuracy level (Appendices S1 and S2). On analysis of diluted samples and simulation experiments, GWNS also outperformed the other two methods in terms of AUCs in the highest number of total read number/fetal DNA fraction combinations (Figure 1 and Table 1). Furthermore, using GWNS, we have correctly diagnosed dozens of T21 and hundreds of D21 pregnancies with as few as 3–4 million sequencing reads per sample (Figure 2).

As shown in Appendices S1 and S2, for each detection method, accuracy is positively correlated with both fetal DNA fractions and total read numbers. Higher quantities of fetal DNA or total read numbers better reflect chromosome status and thus would improve accuracy rates. However, plasma samples with higher fetal DNA amounts are not always available from early and even mid-gestation pregnancies because fetal DNA represents only a fraction (average, 3–11%) of maternal plasma DNA^{12,13}, and there is almost no difference in the fraction of fetal DNA during first- and second-trimester pregnancies¹³. A low fetal DNA fraction (<4%, or even sometimes in the range of 4–7%) apparently affects detection accuracy and is one of the most common causes of assay failure^{14,15}. A marked increase in fetal DNA fractions was found only in the third trimester¹³. Yet, tests performed within this gestational-age window provided no benefit for early detection of fetal aneuploidies.

Alternatively, accurate detection of fetal aneuploidies can be achieved by increasing total read numbers. Using sequences that allow one or two mismatches for genomic alignment, or MPSS with deeper coverage, are practical approaches to meeting this goal. However, our MPSS experimental data showed that 89–91% of the trimmed reads are uniquely mapped to single positions of the human genome without any mismatch. Thus, incorporation of 'imperfectly matched reads' contributes only slightly to the number of aligned reads. Deeper sequencing can definitely provide more usable reads for analysis, but an increase in read numbers also elevates test cost and sequencing time. Therefore, introduction of a new statistical algorithm, as described in this study, is more economical and thus will be practical for sensitive detection of fetal aneuploidy.

We observed that GWNS correctly distinguished between all our samples of T21 and D21, even in cases with very low fetal DNA fractions. By using serially diluted T21 plasma DNA, we estimated that 4.75% of fetal DNA fraction is sufficient for T21 detection using GWNS (Figure 2a). The results support the performance of MPSS across a broad gestational age range. After 10 weeks of gestation, when the majority of pregnant women tend to accept testing, fetal DNA fractions are usually large enough for testing¹³. Conversely, for correct detection of T21 by other methods, higher fetal DNA fractions are frequent requisites^{13,14}. In the same dataset that we tested using GWNS, the minimum fractions of fetal DNA that could be correctly detected by Z-score and NCV were estimated to be *c.* 4.75–5.22% and 6.47–8.58%, respectively (Figures 2b and c).

The demand for a higher fetal DNA fraction for T21 detection may be attributed to the statistics used in the previously reported algorithms. Both Z-score and NCV are based on Z statistics which quantify deviation in read ratio of chromosome(s) of interest (e.g. chromosome 21) from the normal control. In normal pregnancies, because the read ratio of chromosome 21 seems consistent, Z statistics present no response to the fetal DNA fractions¹⁶. In other words, not only euploid samples but also aneuploid samples with modest fetal DNA fractions, may lead to low Z-scores and NCV values that theoretically indicate euploidy (Figures 2b and c). On the contrary, sensitive detection of T21 with lower fetal DNA fractions indicated that GWNS was responsive to fetal DNA fractions in both euploid and aneuploid pregnancies (Figure 2a). We consider this characteristic to be important with regards to clinical testing.

An additional advantage of GWNS is that it normalizes the DNA read proportion of each chromosome by its fixed ratio acquired from a collection of normal samples, whereas most existing computational methods focus on chromosomes with observed aneuploidy (e.g. chromosome 21) and discard information from DNA reads of other chromosomes. In this study, the normalized ratios of distinct chromosomes are directly comparable because ratios are all centered around 1 amongst normal fetuses. Consequently, we can exploit data from all chromosomes to detect fetal aneuploidies of each chromosomal pair.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank Wen-Hsiang Lin and Mei-Hui Lee for help in sample collection and genetic counseling. This study was sponsored by research grants from Changhua Christian Hospital (CCH), Taiwan [101-CCH-IRP-40 to G.C.M. and 102-CCH-IRP-034 to M.C.] and the Chang Gung Memorial Hospital (CGMH), Taiwan [101-1237A3 to P.J.C.].

Disclosures

Y. S. Lin is an employee and holds equity in Welgene biotech company. M. Chen and G. C. Ma are collaborating with the Welgene biotech company. Part of the content




of this study has been included in filing for patents to the Taiwanese government in September, 2013 (Taiwan is an official member of World Trade Organization).

REFERENCES

- Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG (eds). *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling* (4th edn) Oxford: New York, NY, 2012.
- Caughey AB, Hopkins LM, Norton ME. Chorionic villus sampling compared with amniocentesis and the difference in the rate of pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2006; **108**: 612–616.
- Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen* 2003; **10**: 56–104.
- Benn P, Borell A, Chiu R, Cuckle H, Dugoff L, Faas B, Gross S, Johnson J, Maymon R, Norton M, Odibo A, Schielen P, Spencer K, Huang T, Wright D, Yaron Y. Position statement from the aneuploidy screening committee on behalf of the board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat Diagn* 2013; **33**: 622–629.
- Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, Wainscoat JS. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997; **350**: 485–487.
- Chiu RWK, Chan KCA, Gao Y, Lau VYM, Zheng W, Leung TY, Foo CHF, Xie B, Tsui NBY, Lun FME, Zee BCY, Lau TK, Cantor CR, Lo YMD. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; **105**: 20458–20463.
- Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; **105**: 16266–16271.
- Sehnert AJ, Rhees B, Comstock D, de Fo E, Heilek G, Burke J, Rava RP. Optimal detection of fetal chromosomal abnormalities by massively parallel DNA sequencing of cell-free fetal DNA from maternal blood. *Clin Chem* 2011; **57**: 1042–1049.
- Chen EZ, Chiu RW, Sun H, Akolekar R, Chan KC, Leung TY, Jiang P, Zheng YW, Lun FM, Chan LY, Jin Y, Go AT, Lau ET, To WW, Leung WC, Tang RY, Au-Yeung SK, Lam H, Kung YY, Zhang X, van Vugt JM, Minekawa R, Tang MH, Wang J, Oudejans CB, Lau TK, Nicolaides KH, Lo YM. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing. *PLoS One* 2011; **6**: e21791.
- Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler Transform. *Bioinformatics* 2009; **25**: 1754–1760.
- Fan HC, Quake SR. Sensitivity of noninvasive prenatal detection of fetal aneuploidy from maternal plasma using shotgun sequencing is limited only by counting statistics. *PLoS One* 2010; **5**: e10439.
- Lo YM, Tein MS, Lau TK, Haines CJ, Leung TN, Poon PM, Wainscoat JS, Johnson PJ, Chang AM, Hjelm NM. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet* 1998; **62**: 768–775.
- Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Caughey AB, Rodriguez MH, Williams J 3rd, Mitchell ME, Adair CD, Lee H, Jacobsson B, Tomlinson MW, Oepkes D, Holleman D, Sparks AB, Oliphant A, Song K. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **207**: 137.e1–8.
- Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrlich M, van den Boom D, Bombard AT, Deciu C, Grody WW, Nelson SF, Canick JA. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med* 2011; **13**: 913–920.
- Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, Rezende JC, Nicolaides KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11–13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 26–32.
- Sparks AB, Struble CA, Wang ET, Song K, Oliphant A. Noninvasive prenatal detection and selective analysis of cell-free DNA obtained from maternal blood: evaluation for trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **206**: 319.e1–9.

SUPPORTING INFORMATION ON THE INTERNET

The following supporting information may be found in the online version of this article:

 **Appendix S1** Theoretical approximations of three algorithms: Z-score, normalized chromosome value (NCV) and genome-wide normalized score (GWNS).

Appendix S2 Simulation analysis of the isoquality curves.

Appendix S3 Clinical validation of GWNS.

Figure S1 Simple linear regression of fetal DNA fractions and serially diluted plasma DNA libraries in four trisomy 21 pregnancies.

Figure S2 ROC curves of three detection methods on undiluted samples.

Table S1 Profiles of 208 pregnancies with maternal plasma DNA sequencing.

Table S2 Fixed constant m_k values used for GNWS analysis.

Prenatal High Resolution Array CGH for Fetuses in First Trimester Screening with Ultrasound Anomalies

C.H. Hsiao

Taipei City Hospital at Women and Children Campus

Objective: To study the target array comparative genomic hybridization (aCGH) for fetuses in the first trimester screening with ultrasound anomalies

Method: We enrolled a total of 3043 women the first trimester screening in native Chinese population. There were 101 cases high risk indicated for array CGH using a 60K oligonucleotide array, Agilent, ISCA. The anomalies ultrasound soft maker in the first trimester including increased nuchal translucency(NT), absent/hypoplastic nasal bone, tricuspid regurgitation and reversed ductal venosus of Doppler blood flow, echogenic bowel, hydrocephalus, megacystis, cardiac defects, and limbs defect . Each sample was split in two; standard karyotyping was performed on one portion and the other was sent to laboratories for chromosomal microarray. Variations in copy number (CNVs) were excluded known non-pathogenic variants by survey parents. The pathogenic of CNVs is reported and the association with NT and other ultrasound findings described.

Results: We enrolled a total of 101 women for array CGH. The indications for prenatal diagnosis were abnormal result on Down's syndrome screening 20 (19.8%), structural anomalies on ultrasonography 37 (36.6%), advanced maternal age 27 (26.7%), family history 10 (9.9%), and other indications 7(7.0%). All of the fetal samples, microarray analysis was successful of samples without tissue culture from chorionic villus sample and amniocentesis. Six cases de novo micro-duplication/deletion associated with mental retardation and 7 structural anomalies, and one trisomy 21, 18, 13 respectively. Six cases of micro-duplication were heritage from parents. Fifteen cases major congenital anomalies or syndromes were non-associated with karyotype and a-CGH. In samples with a normal karyotype, microarray analysis revealed clinically relevant deletions or duplications in 6.0% with a structural anomaly and in 1.5% of those whose indications were advanced maternal age or positive screening results.

Conclusions: Array-CGH allows detection of submicroscopic chromosomal abnormalities of which the prevalence may be increased in fetuses with ultrasound abnormality.



Table 1. Clinical and molecular characterization of seven fetuses with initial abnormal copy-number variants: genotype–phenotype correlation

Case	NT	Finding on US	Genomic location(hg19)	aCGH result	Size	Reported Phenotype	Outcome
1	2.8	TR(+), AVSD	115853923-119245348	dup q22.1q22.31.	3.39Mb	Mental retardation, Impairment of gonadal development, cardiac defect	Termination
2	5.7	radial aplasia defect	(0191465-80601045)×3	dup 9q21.29	410Kb	Radial aplasia defect Adult-onset hearing loss	Termination
3	1.5	DV(+),VSD Echogenic bowel	(184799629-197803820)×3 (271257-14680180)×1 (14844795-38663271)×3	dup 3q27.2q29 del 9p24.3p22.3 dup 9p22.3p13.	13.0Mb 14.4Mb 23.8Mb	Mental retardation, Impairment of gonadal development,	Termination
4	9.4	TR(+), DV(+), AVSD	(19,035,231-21,449,413)×1	del 21q11.21	2.41Mb	Hydrops	IUFD 13 wks
5	4.5	TR(+)	(204193-16626507)×1	del 9p24.3p22.2	16.6Mb	Mental retardation	Termination
6	2.7	NB(-), DV(+),TR(+)	(94563187-131807531)×3 (14861256-48067924)×1 (14861256-48067924)×3	dup 11q21q25 del 11q25 dup 21q11.2q22.3	37.2Mb 2.9Mb	Mental retardation	Termination
7			(10514204-10804006)×1	del. 6p24.3-p24.2	290kb		
8	1.4	Normal		del. Xq22.1-22.2	1.75Mb	Mental retardation	LB
9	1.2	Normal	(202249-231094)×1	del 16p13.3, 29Kb	0.29Kb	α Thalassemia	LB

+, duplication; -, deletion; aCGH, array comparative genomic hybridization; LB, live birth; Mb, mega base pairs; MLPA, multiplex ligation-dependent probe amplification; NT, nuchal translucency thickness; TOP, termination of pregnancy; US, ultrasound.

Table Clinical and molecular characterization of seven fetuses with initial abnormal copy-number variants: genotype–phenotype correlation

Case	NT	Finding on US	aCGH result	Size	Reported Phenotype	Outcome
1	2.8	TR(+), AVSD	dup 6q22.1q22.31.	3.39Mb	Mental retardation, Impairment of gonadal development, cardiac defect	Termination
2	5.7	radial aplasia defect	dup 9q21.29	410Kb	Radial aplasia defect Adult-onset hearing loss	Termination
3	1.5	DV(+),VSD Echogenic bowel	dup 3q27.2q29 dup 9p22.3p13.1 del 9p24.3p22.3	13.0Mb 23.8Mb 14.4Mb	Mental retardation, Impairment of gonadal development,	Termination
4	9.4	TR(+), DV(+), VSD	del 21q11.21	2.41Mb	Hydrops	IUFD 13 wks
5	4.5	TR(+)	del 9p24.3p22.2	16.6Mb	Mental retardation	Termination
6	1.4	Normal	Del. Xq22.1-22.2	1.75Mb	Mental retardation	LB
7	1.2	Normal	del 16p13.3, 29Kb	0.29Kb	α Thalassemia	LB

早期流產有無胚胎之染色體比較

Chromosome Distribution of Early Miscarriages with Present or Absent Embryos: Female Predominance

鄭欣欣·歐家佑·蔡慶璋·張舜智·蕭碧玉·藍國忠·許德耀

高雄長庚婦產部，林口長庚婦產部

摘要

目的：探討早期流產有無胚胎是否有染色體分布上的差異

方法：這是回溯性的研究，收集 1995-2013 年共 223 位因為早期流產而接受子宮搔刮術的女性，詳細的腹部或陰道超音波用來診斷是否有胚胎的存在，進一步的將刮出來的受孕物做染色體分析。

結果：在 223 個早期流產，有 143 個有胚胎，另外 80 個沒有，他們之間染色體異常率有顯著的差異 (61.5% vs. 46.3%, $p < 0.05$)，其中 trisomy 18, 21 和 45X 只在有胚胎那一組存在。其他如 triploidy, tetraploidy, mosaicism, structure 和 double abnormality 則沒有顯著差異，另外也發現無論怎麼分組，受孕物為女性的比例都明顯多於男性。

結論：早期流產有無胚胎的染色體分布確實是有差別的，超音波的發現可能可以提供找尋早期流產原因不同的方向。而較高的女性受孕物可能和早期的篩選有關。

Purpose: The objective of this study is to compare the chromosomal distribution of early miscarriages with or without embryonic poles.

Materials and methods: It was a retrospective study of 223 women who underwent dilation and curettage (D&C) between 1995 and 2013 for early miscarriages. The presence or absence of a fetal pole was evaluated by abdominal or transvaginal ultrasound. Cytogenetic tests of products of conception following culture were determined in both groups.

Results: Of the 223 early miscarriages, 143 had embryos and 80 did not. The abnormality rate differed significantly (61.5% vs. 46.3%, $p < 0.05$), with trisomy 18, 21 and 45X found only in miscarriages with embryos. There were no significant differences between groups in rates of triploidy, tetraploidy, mosaicism, structure and double abnormality. The female abortus rate was higher in miscarriages with or without embryonic poles, as well as in groups with normal and abnormal karyotypes.

Conclusions: Chromosome distribution differs in miscarriages with or without embryonic poles. The ultrasound findings might offer different direction to determine the causes of early miscarriages. The higher female abortus rate may be associated with early selection.



頭胸連體嬰合併透納氏症候群

陳冠儒 · 鄭博仁 · 蕭勝文

林口長庚紀念醫院 婦產部

摘 要

本個案報告提出一個極為罕見的頭胸連體嬰，這個頭胸連體嬰在做第一孕期唐氏症篩檢時發現，合併了頸部透明帶異常增厚的情形，染色體報告為透納氏症候群。這個個案在 11 週的時候，也利用立體超音波幫助診斷，引產後也做了胎兒骨骼立體重組，發現頭胸連體的狀況。立體超音波在第一孕期唐氏症篩檢有其應用價值。

Association Studies of Cytokine Genes and Preeclampsia in Taiwan

Lin Kang¹, Fong-Ming Chang^{1,2}

¹*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
National Cheng Kung University, Tainan City, Taiwan.*

²*Da-An Women Children Hospital, Tainan City, Taiwan.*

Objective: To examine whether the cytokine gene polymorphisms could be used as markers of susceptibility for preeclampsia in Taiwan.

Materials and Methods: We genotyped Taiwanese population (102 women with preeclampsia and 148 controls) for the following cytokine gene polymorphisms: promoter region and exon 5 of the interleukin(IL)-1 β gene, intron 3 and promoter -590 region of IL-4 gene, promoter -238 region and -308 region of tumor necrosis factor (TNF)- α . The association between the genotype and disease was examined by Chi-square tests.

Results: We found no significant differences in the genotype distributions and allele frequencies for the IL-1 β gene and IL-4 gene between preeclampsia and control groups. However, the polymorphisms of the TNF- α gene at promoter -308 region and haplotype analysis showed a significant association with susceptibility to preeclampsia in the Taiwanese population.

Conclusion: In our series, we observed that polymorphisms of TNF- α gene play a role in the development of preeclampsia in the Taiwanese women. It is helpful for us to obtain more accurate results between genetic susceptibility and preeclampsia.



採用「糖尿病與妊娠研究小組國際協會」 (International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups) 所訂定的妊娠糖尿病 診斷標準後對周產期結果的影響

李汶芳 · 羅良明 · 謝燦堂 · 洪泰和

台北長庚紀念醫院 婦產科

目的：本研究主要的目的是探討採用「糖尿病與妊娠研究小組國際協會」(International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups [IADPSG]) 所訂定的妊娠糖尿病診斷標準後，對周產期結果的影響。

方法：過去我們對妊娠糖尿病的診斷是採用兩階段式的篩檢方法 (先進行一小時的 50 克葡萄糖測試；若為陽性，再進行三小時的 100 克葡萄糖耐受性測試)。從 2011 年七月起，我們將 IADPSG 的建議納入常規產科病人的照護。此次研究中，我們回溯性地比較採用 IADPSG 妊娠糖尿病的診斷標準前 (Period 1: 2009/01/01 - 2010/12/31) 與後 (Period 2: 2012/01/01 - 2013/12/31)，母體和新生兒的各項預後。多胞胎妊娠、胎兒有染色體或先天結構異常以及懷孕前已經診斷罹患糖尿病者則被排除在研究分析之外。

結果：在採用 IADPSG 妊娠糖尿病的診斷標準後，妊娠糖尿病的發生率由 4.6 % 上升為 12.4 %。相較於採用新的診斷標準前 (Period 1)，採用新的診斷標準後 (Period 2) 生產的產婦在懷孕過程中體重增加較少、胎兒出生體重較輕、產程較短以及有較低的比例出現巨嬰 (出生體重大於 4000 公克) 或胎兒過大 (large-for-gestational age) 的現象。經多變項邏輯迴歸分析、校正可能干擾因素後，Period 2 仍然是避免發生巨嬰和胎兒過大的保護因子。

結論：採用 IADPSG 診斷妊娠糖尿病的標準與孕婦在懷孕過程中體重增加較少、胎兒出生體重較輕，以及巨嬰和胎兒過大的發生減少有顯著的相關性。

Insulin Resistance in Intrauterine Growth Restriction Fetus in Uterus: Demonstration of Fetal Origin Adult Disease by Monozygotic Twin Model

蘇聖淵 · 詹耀龍

林口長庚紀念醫院 婦產部

Object: To evaluate the insulin sensitivity by measuring the ability of insulin induced translocation of glucose transporter type 4 protein (GLUT4) in intrauterine growth restriction fetus using monozygotic model.

Materials and methods: Monochorionic (MC) twin with selective intrauterine growth restriction (sIUGR) was defined as one twin is IUGR and the co-twin is appropriate for gestational age (AGA). Amniotic fluids were obtained from the two fetuses' sacs of MC twin with sIUGR during Cesarean section and amniotic fluid mesenchymal stem cells (AFMSCs) were cultured. The ability of insulin induced translocation of GLUT4 in AFMSCs was visualized by immunocytochemistry and quantitative measurement by flow cytometry.

Result: The GLUT4 could be detected in human AFMSCs. The ability of insulin induced translocation of GLUT4 is significant reduced in sIUGR twins' AFMSCs comparing with AGA co-twins'.

Conclusion: There is higher insulin resistance found in AFMSCs in sIUGR fetus than the AGA co-twin. We suppose that more incidence of type 2 diabetes mellitus in adult life in baby born as IUGR may at least partly contributed by fetal origin insulin resistance.



連續性電氣監測心臟血液動力學於高危孕婦之應用

Application of Electrical Velocimetry in High Risk Pregnant Women

黃建勳 · 曾智文 · 李中遠 · 李馥如 · 楊春香 · 張淑玲 · 鄭碧華

嘉義長庚紀念醫院 婦產科

Electrical velocimetry is a relatively new type of impedance cardiography that determines changes in thoracic impedance during the cardiac cycle in response to blood velocity variations within the aorta. The hemodynamics cardiac parameters include index of contractility, cardiac output, stroke volume index and variation, thoracic fluid content, preejection period, left ventricular ejection time, systemic vascular resistance index, and mean arterial pressure. They can be used to monitor hemodynamic changes during pregnancy and are useful in helping clinician to make better decisions. Therefore better managements have been reported on preeclampsia, anesthesia during cesarean section, and positions during cesarean section. In addition to previous drug therapy experience (hydrazine, labetalol and nicardipine), we had a special application on an emergent and high risk pregnant women who suffered from premature preterm membrane rupture on her gestational age 27 weeks and 6 days with pending sepsis. In addition, her baby had a fetus breech presentation with a progressively exacerbated biophysical profile due to severe oligohydramnios.

In this presentation, we will demonstrate the unique hemodynamic records during her short tocolytic period with multiple tocolytic medicines before cesarean section and postpartum stage. We will also show electric velocimetry on twin pregnancy at term before and after cesarean section. These electrical velocimetry hemodynamic data were gathered by using the Aesculon electrical velocimetry system (Cardiotronic, Berlin, Germany and La Jolla, California, USA).

It is timely for interns, residents and nurses to learn non-invasive real-time hemodynamic measurements for immediate bedside maternal managements. Patients and their family are comfortable for this non-invasive continuous monitoring by electrical velocimetry system. It is worthwhile to increase database of cardiography parameters during the three pregnant trimesters and the postpartum period for early detection and prevention of any pregnancy related hemodynamic problems.

早產防治：從生殖道微生態保健介入乳酸菌 與婦女生殖健康

鄭博仁

林口長庚醫院婦產部副部主任、產科主任
長庚大學醫學院部訂教授
長庚醫院基因醫學中心推動委員會主席
長庚醫訊發行人

生殖道感染是婦女最常見的症狀及困擾之一；而生殖道感染也和婦女健康息息相關，甚至會進一步影響到育齡婦女從受孕期到懷孕期，胎兒及新生兒的整體健康狀況。

導致婦女生殖道感染的原因相當複雜多元。女性胎兒在母體內，其生殖道是無菌的；出生後數小時，新生兒的生殖道才慢慢培養出細菌。到了成年期，婦女生殖道內的細菌菌落更為複雜，由於女性荷爾蒙的影響，增加了陰道上皮細胞中醣原的含量，有助於陰道內「正常菌落」的形成。陰道的正常菌落，通常是以特殊的乳酸菌為主，它們可以分解陰道內的醣原，產生酸性物質，讓陰道酸鹼值 PH 維持在 3.5 至 4.5 之間；乳酸菌的代謝過程中同時也會製造一些抗菌物質和過氧化氫（H₂O₂），使適應在弱鹼性的大多數致病菌受到抑制。婦女生殖道內的醣原，提供陰道乳酸菌的營養來源；而乳酸菌幫忙消滅陰道內的有害菌落；所以乳酸菌是以「共生作用」生存在陰道內，和人體和平共存；而陰道則因此得到「自淨作用」，保護婦女生殖道免於致病菌的侵襲。

一旦陰道與乳酸菌種間的微生態失去平衡，則致病菌種將逐漸占優勢，而婦女陰道將產生程度不等的不適症狀，嚴重者將影響婦女甚至胎兒的健康。影響陰道生態環境平衡的主要因素包括：濫用抗生素，除了消滅致病菌外，陰道正常菌落的乳酸菌種也被抑制；潮濕環境及不良的生活作息如經常穿著緊身褲、不當使用衛生護墊及棉條、不當使用潤滑油及陰道灌洗、個人體質、肥胖症、糖尿病等致使陰道酸鹼度改變；不當性行為、個人私密衛生不佳、長期使用類固醇或免疫抑制劑導致致病菌成長等。

生殖道的致病菌感染大致可被歸納成兩類：其一是細菌性陰道炎即 BV（bacterial vaginosis），大量的厭氧細菌取代乳酸菌繁殖滋長於陰道，形成了搔癢、不適、惡臭等嚴重的陰道炎症狀，嚴重者導致骨盆腔炎、性傳染疾病，甚至早產等後遺症；其二是嗜氧菌陰道炎即 AV（aerobic vaginitis），以乙型鏈球菌（GBS）及大腸桿菌為主，這類嗜氧菌導致的生殖道感染，可能導致重覆性泌尿道感染及先天性新生兒感染等嚴重的併發症。

近年來，醫學界提出了讓乳酸菌在陰道內重殖（replenishing 或 recolonization），以驅逐有害的 AV 及 BV 菌的概念；也就是使用適量的益生菌（probiotic）讓它們進一步在陰道定殖、繁殖後，重塑一個健康的生殖道環境。迄今，在此一領域所發表的醫學文獻顯示部分的益生菌菌株符合推動此一陰道環境重塑工作的需求。

而乳酸菌主要是透過三個重要機轉來改善或預防婦女的生殖泌尿道感染。其一，與致病菌競爭陰道空間，佔據空間後成為陰道的優勢菌種。其次，與致病菌競爭陰道分泌中的營養物質，



限制致病菌的成長。最後，乳酸菌重新進駐占據陰道環境後，進一步利用陰道分泌的醣原製造出有機酸，使陰道維持在 PH4.5 以下的正常酸鹼度；它同時產生類細菌素（bacteriocin-like）物質和過氧化氫抑制或殺死陰道中的致病菌。

此外，基礎研究亦顯示，乳酸菌可透過調控胎盤滋養層胚細胞的抗炎性反應及前列腺素合成相關酵素的方式，來提昇良性生殖細胞免疫激素；科學家進一步推斷它們可因此降低子宮內感染的機率，及因感染導致的早產及胎膜早破的風險。2010 年挪威學者完成了一項前瞻性的公共衛生流行病學的研究，針對孕婦在懷孕期間的飲食行為進行調查，結果發現攝取較多含益生菌食品（益生菌錠劑、優格、乳酸菌飲料等）的孕婦，發生早產的機率較低（對照組的八成）。不過，此一關連性到底是單純的益生菌之影響，或者是其實真正和早產相關的是孕婦的社會經濟背景，而飲食行為只是間接反映出其經濟狀況而已，仍有待進一步釐清。同時期，巴西的學者針對發生壞死性腸炎（NEC）高風險族群的低出生體重早產兒所作的研究，發現以加入乳酸菌早產兒乳製品餵食之早產兒，發生 NEC 的機率較低；這項臨床研究進行至中途時被迫中止，原因是研究倫理監督委員會認為此一研究已經很清楚呈現出乳酸菌餵食對預防早產兒發生 NEC 的好處時，就沒有理由繼續讓對照組暴露在只接受一般乳製品餵食（可能增加 NEC 發生率）的風險了。

目前，尚有許多關於乳酸菌對於預防早產風險的臨床試驗分別在巴西和德國進行中，不久的將來也許可以在這個議題上提供更多的佐證。由於新生兒乙型鏈球菌感染也是一個相當嚴重的疾病，而大多數的新生兒感染都是在待產生產過程中由孕婦生殖道的乙型鏈球菌菌落而來；因此，醫學界也提出以乳酸菌來改善孕婦陰道微生態，減少乙型鏈球菌菌落，來預防新生兒乙型鏈球菌感染風險的想法。此一臨床試驗現正由美國史丹佛大學執行中。

婦女生殖道是一個相當特殊及微妙的微生態環境，在這個環境中有諸多因子會影響陰道微生態中致病菌和正常菌落的生存平衡。當陰道微生態環境中的 BV 或 AV 等致病菌占上風時，更嚴重的婦科、產科甚至新生兒疾病即可能呈現。傳統上，醫界往往會先思考應用抗生素來對抗這類婦幼傳染症。然而，當其他影響陰道微環境的條件依舊存在時，抗生素的使用只能治標，甚至使得致病菌出現抗藥性，正常菌落也同時無辜受害，陰道環境將益發惡劣，導致更嚴重的反覆感染。從預防醫療的角度來看，若能先從陰道環境的改善著眼，先祛除導致陰道微生態的不良因素，並讓益生菌在陰道環境內重殖，才是阻抗婦女生殖道感染的治本之道。

The Differences of Cervical Parameter with Three-dimensional Transabdominal Ultrasonography According to Parity and Previous Delivery Mode in Asymptomatic Pregnant Women at 20-24 Weeks. --A Preliminary Study.

Yu-kai Tzeng¹, Li-Hsun Chen², Kun-I Lin³, Kai-Che Liu², Hurng-Sheng Wu²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Show Chwan Memorial Hospital,
Changhua County, Taiwan, Republic of China

²Medical Image Research Department, Asian Institute of Telesurgery (IRCAD-Taiwan),
Republic of China

³Department of Obstetrics and Gynecology, Chang Bing Show Chwan Memorial Hospital,
Changhua County, Taiwan, Republic of China

Abstract

Objective: In second trimester, short cervical length diagnosed by transvaginal ultrasound was related with high risk of preterm labor. But pregnancy women in Taiwan might refuse the screening due to anxiety or worry. Cervical volume was more easily and accurately determined by a 3D ultrasound when compared to conventional 2D ultrasound. Before applying alternative methods in the asymptomatic pregnancy women at 20-24 weeks, we would like to investigate the difference of cervical parameters measuring by 2D transvaginal ultrasonography, 2D transabdominal ultrasonography and 3D transabdominal ultrasonography according to the patient's parity and previous delivery mode

Patients and Methods: 2D transvaginal and transabdominal ultrasonographic measurement of cervical length and 3D transabdominal ultrasonographic measurement of cervical volume were carried out in 227 singleton pregnancies as part of routine antenatal care. The study group was classified by parity (nullipara and multipara) and previous delivery mode (cesarean section group and vaginal delivery group).

Results: Two hundreds and twenty-seven pregnant women at 20-24 weeks were enrolled in this study. Cervical lengths measured by 2D transvaginal ultrasonography and 2D transabdominal ultrasonography were not statistically significant from parity, nor previous delivery mode. Simultaneously, cervical volumes measured by 3D transabdominal ultrasonography were not statistically significant from parity, nor previous delivery mode.

Conclusion: 3D obstetric ultrasonography is not only providing the image of the fetus but also more useful in clinical evaluation. With no difference according to parity nor previous delivery mode, measuring the cervical volume by 3D transabdominal ultrasonography might be an alternative method applied in the asymptomatic pregnancy women at 20-24 weeks.



對於羊膜袋膨出之婦女進行緊急環紮術 之臨床回顧：單一醫學中心之經驗

The Experience of Rescue Cerclage for Cervical Imcompetence with Amniotic Bag Protruding from a Single Medical Center.

王彥筑 · 謝聰哲 · 吳信宏 · 蔡鴻德

彰化基督教醫院 婦產部

摘 要

降低早產兒出生率是當今周產期醫學最重視的要務，而懷孕中期婦女若有無痛性之子宮頸擴張伴隨羊膜袋膨出之情形往往會造成早產之風險。緊急環紮術可能會造成早產早期破水或者絨毛膜羊膜炎等併發症，但許多醫學文獻也都提出相當的數據支持緊急環紮術可以延長懷孕週數。本院回顧了從 2001 到 2013 年之間之病歷紀錄，排除掉多胞胎妊娠後，共有 25 名單胞胎妊娠之婦女接受過緊急環紮術。平均延長懷孕天數為 44 天，而活產嬰兒出院比率為 64%。藉由我們的回顧與分析，緊急環紮術確實可以延長懷孕週數增加周產期存活率，但有許多因素會影響手術之成功率。其中包括如何選擇適合手術的病人，是否先進行羊水抽吸，環紮術的進行方式，抗生素以及安胎藥物之使用等。藉由適當的步驟，可以增加手術的成功率，進而延長懷孕週數，增加周產期存活率。

台灣地區孕婦對早產防治的認知

Influenza in Pregnancy : Vaccination Improve the Maternal and Child Outcome

鄭博仁
Po-Jen Cheng

Pregnant women's knowledge of preterm labor in Taiwan.

Abstract

The objective of this study was to determine pregnant women's knowledge level concerning preterm labor. During May of 2014, 465 pregnant women completed a questionnaire evaluating their knowledge of the following dimensions of preterm labor: risk factors, symptoms, epidemiology, prevention and self-assessment of risk. The subjects were all francophones, at 16 weeks of less of pregnancy, with characteristics comparable to all pregnant women in Taiwan. The study participants considered premature birth to be not a serious health problem, and under-estimated the premature birth rate. Fifty-seven percent thought that the rate was 5% or lower. Twenty percent associated premature birth with some morbidity and mortality risks. On the other hand, the risk factors concerning premature birth were poorly known; approximately 60% of the women did not recognize genital infection as risk factor. Moreover, a third of the women did not recognize the signs and symptoms of premature rupture of membranes and of premature labor. In conclusion, a high proportion of pregnant women in Taiwan do not have even minimally adequate knowledge levels concerning the prevention or risks of preterm labor.



Efficacy of Umbilical Cord- from Basic Research to Clinic Application

林坤沂

教育部部定助理教授
彰濱秀傳紀念醫院 婦產部主任

Abstract

Now, umbilical cord blood (UCB) has become one of the most commonly used sources of hematopoietic stem cells (HSCs) for allogeneic transplantation. But, the blood of umbilical cord was not the only, the cells of umbilical cord were more powerful in basic research and clinic application. The cells of umbilical cord were including of the endothelial cells of veins and Wharton's jelly. In basic research, the endothelial cells of umbilical cord vein were used for studying angiogenesis, the functions of types vascular. In our study, human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) were used to analysis of the angiogenesis and the tube formation. In recent years there seems to be an unbounded interest concerning mesenchymal stem cells (MSCs). Mesenchymal stem cells derived from Wharton's Jelly of the umbilical cord. This is mainly attributed to their exciting characteristics including long-term ex vivo proliferation, multilineage potential and immunomodulatory properties. MSCs were originally isolated from the bone marrow (BM) and BM has several limitations as source of MSCs, including MSC low frequency in this compartment, the painful isolation procedure and the decline in MSC characteristics with donor's age. Mesenchymal stem cells derived from Wharton's Jelly of the umbilical cord in our lab. To this end MSCs obtained from the Wharton's Jelly (WJ) of umbilical cords (UC) have gained much attention over the last years since they can be easily isolated, without any ethical concerns, from a tissue which is discarded after birth. In our lab, we will at first give an overview of the biology of WJ-derived UC-MSCs. Then their potential application for the treatment of cancer and immune mediated disorders, such autoimmune arthritis. We believe that multifaceted applications of umbilical cord cells will used in cell engineering and therapy in future.

Sonographic Features of Antenatal Renal Pelviectasis Predicting Dilated Newborn Renal Pelvis

Ching-Yu Chou, Li-Ching Chen, Ying-Chih Tseng, Ming-Song Tsai

Department of Obstetrics and Gynecology, Cathay General Hospital, Hsinchu, Taiwan

Introduction: Fetal renal pelvis dilation is a common finding in a mid-trimester ultrasound examination. However, the incidence of postnatal hydronephrosis and other nephropathy needing further interventions is still unclear. The aim of this study is to find out the postnatal outcome of these fetuses that were diagnosed to have fetal renal pelvis dilation in a mid-trimester ultrasound examination.

Materials and Methods: Between May 2008 and Sep 2013, a total of 3159 patients received mid-trimester ultrasound examination at Cathay General Hospitals in Taiwan. Transabdominal sonography examinations were performed to measure the antero-posterior renal pelvic diameters of both kidneys in mid-trimester and postnatal ultrasound. The diameter measuring over 4mm in the mid-trimester was diagnosed to have fetal renal pelvis dilation. And their postnatal medical charts were reviewed retrospectively.

Result: There are 166 pregnancies and 234 fetal kidneys with fetal renal pelvis dilation in this study. Among these pregnancies, there were two cases of aneuploidy(one is Down syndrome and the other is trisomy 18). And one pregnancy was terminated. There were 66 newborns received postnatal renal ultrasound scan. Among these cases, 34(51.5%) of them were normal, 24(36.3%) of them have mild hydronephrosis, 7(10.6%) of them was diagnosed to have moderate hydronephorsis and 1(1.5%) of them have sever hydronephrosis. Six of these 32 hydronephrosis (18%) was found to have persisted pelviectasis in the 3 months following scan.

Conclusion: In our study, 48.5% of fetus with renal pelvic dilation was found to have postnatal hydronephrosis after delivery. Thus, postnatal renal scan is necessary for pregnancies with fetal renal pelvic dilation on mid-trimester ultrasound.



第二孕期胎盤體積及胎盤血管係數在預測低出生 體重新生兒方面的角色

Second-trimester Placental Volume and Vascular Indices in the Prediction of Small-for-gestational- Age Neonates

方詩雯¹ · 許德耀² · 歐家佑² · 蔡慶璋²

¹ 嘉義長庚紀念醫院

² 高雄長庚紀念醫院

摘要

目的：探討第二孕期胎盤體積及胎盤血管係數預測低出生體重新生兒方面的角色。

材料與方法：我們針對單胞胎妊娠的女性在 17-20 週的期間進行前瞻性評估。我們使用三維能量都普勒超音波及 VOCAL 技術 (volume organ computer aided analysis) 輔助測量第二孕期胎盤體積及胎盤血管指數。實驗參與者會追蹤至生產，並記錄其年齡，產次和懷孕前身高體重，胎齡，胎兒出生體重，及胎兒性別。

結果：總共有 163 名婦女完成追蹤，其中 20 名生下低出生體重新生兒 (SGA)，而 143 名生出適當體重的新生兒 (AGA)。SGA 組的第二孕期平均胎盤體積顯著低於 AGA 組 ($170.6 \pm 49.8 \text{ cm}^3$ vs $213.5 \pm 75.8 \text{ cm}^3$, $p=0.015$)。但是在血管係數部分，包括血管指數 (VI)，血流指數 (FI) 和血管血流指數 (VFI)，兩個組別之間並無顯著差異。此外，我們還計算出胎齡 17-18 週時胎盤體積的最理想切點 (optimum cut-off value) 為 189.7 cm^3 。

結論：第二孕期胎盤體積與新生兒出生體重存在著正相關性。在第二孕期使用三維能量都普勒超音波及 VOCAL 技術輔助測量胎盤體積可以有效預測低出生體重新生兒。

子宮內輸血及臍帶血移植治療巴氏血紅素 (Hb Bart's) 之成功案例：個案報告

Successful Treatment of Hb Bart's with Intrauterine Transfusion and Early Cord Blood Transplantation: A Case Report

何銘·邱燦宏·蘇俊維·張慧怡·洪洵甄·袁嘉駿

中國醫藥大學附設醫院 婦產部

摘要

個案為 27 歲孕婦，之前的生產史為 G3P0A2。此夫妻皆為地中海行貧血之帶原者 (thalassemia carrier)。孕婦於妊娠 29 週時因胎兒水腫 (hydrops fetalis) 轉至本院進行後續處理。經超音波確認胎兒有 ascites、pericardial effusion、dolichocephaly、hepatomegaly、cardiomegaly、oligohydramnios、以及 thickened placenta，符合胎兒水腫之診斷；且中大腦動脈 (MCA) 之 PI (pulse index) 值為 2.21，懷疑為 Hb Bart's 所導致。經臍帶血穿刺確診為 alpha-thalassemia-1 of SEA type, homozygote。且測出胎兒血紅素 (Hb) 為 6.1 mg/dl 而血比容 (Hct) 為 27%。與小兒血液腫瘤醫師討論過後，父母決定繼續懷孕且接受子宮內輸血治療。

血液來源為 O 型 Rh 陰性且巨細胞病毒 (CMV, cytomegalovirus) 陰性之捐血者，經過減白及將血比容降至 75% 後，再透過放射線照射後才給予輸血。濃縮紅血球 (pRBC, packed RBC) 約 75 毫升在超音波的導引下從臍靜脈給予輸血。輸血過後並無窘迫現象，且兩週的超音波檢查發現胎兒 MCA 之 PI 值降低為 1.57。

胎兒於妊娠週數 34 週又 2 天以剖腹產娩出，出生體重為 2084 克，一分鐘及五分鐘 APGAR score 分別為 4 及 6 並合併有呼吸窘迫 (respiratory distress)、緩脈 (bradycardia)、及活力差的情形，出生時之 Hb 為 9.5 且 Hct 為 34.5%。因此在出生第一天給予 10 毫升的 pRBC。新生兒第二天出現高膽紅素血症 (hyperbilirubinemia)，因此有給予光照治療並且進行換血治療 (blood exchange transfusion)，之後病人情況穩定，並於五個月大時接受臍帶血移植。

經過臍帶血移植過後新生兒並不需要需血治療一段時間。但他卻分別在 7、8、及 9 個月大時因肺炎 (pneumonia) 住院，最後於十個月大時因敗血症 (sepsis) 合併多重器官衰竭 (multiple organ failure) 死亡。



Congenital Infections Screening : Overview and Update

中國醫藥大學附設醫院婦產部
何銘

TORCH Infections

- T=toxoplasmosis
- O=other (syphilis)
- R=rubella
- C=cytomegalovirus (CMV)
- H=herpes simplex (HSV)
- Parvovirus B19

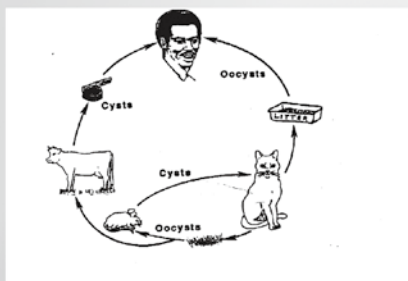
CONGENITAL INFECTIONS "BIG PICTURE"

- Maternal infection in the first half of pregnancy, particularly the first trimester, poses the greatest risk to the fetus

TOXOPLASMOSIS: EPIDEMIOLOGY

- Caused by protozoan – *Toxoplasma gondii*
- Domestic cat is the definitive host with infections via:
 - Ingestion of cysts (meats, garden products)
 - Contact with oocysts in feces
- Seroprevalence: Childbearing women
 - Urban US: 3%-30%; Paris: 73%
- Congenital Toxoplasmo in the United States – 1/1000 to 1 in 10000

TOXOPLASMOSIS EPIDEMIOLOGY



TOXOPLASMOSIS CLINICAL MANIFESTATIONS

- Most infections are asymptomatic
- When symptoms are present, they mimic mononucleosis/flu
- Toxoplasmosis may cause devastating infection in patients who are immune deficient
 - Chorioretinitis
 - CNS infection → brain abscess

剖腹產改良式子宮縫合

New Uterine Suture Technique of Cesarean Section

江嶺諭 · 陳志堯

台北榮民總醫院 婦女醫學部

摘要

Objective: Postpartum hemorrhage (PPH) is a catastrophic situation for patients and obstetricians and plenty of methods were developed to prevent it. However, most of them focus on vaginal delivery. As well as vaginal delivery, it is important to prevent massive blood loss at cesarean section (CS). In this study, we reviewed previous uterine closure method and discussed the safety and availability. We also present a new uterine closure method “modified single layer suture technique (MSLST)”, and then compare it with traditional double layer method.

Method: The database of CS was retrospectively reviewed at Taipei Veterans General Hospital from November 2012 to June 2013. Blood loss and operative time were compared between MSLST (experimental group) and traditional double layer method (control group).

Results: Total 251 women were included to our study. Different groups included singleton experimental group (N=124), singleton control group (N=100), twin experimental group (N=14), and twin control group (N=13). No character difference was noticed between groups. The outcome revealed MSLCT caused less blood loss ($p<0.001$) and reduced operative time ($p<0.001$) in twin and singleton group.

Conclusion: Modified single layer suture technique might be an ideal method in reducing blood loss and operative time at cesarean delivery.



剖腹產後的自然產：十年的經驗分享

Vaginal Birth after Cesarean Section: Ten years of Experience in a Tertiary Medical Center in Taiwan

李偉浩 · 陳志堯

台北榮民總醫院 婦女醫學部

摘要

Objective: Due to the increased risk of uterine rupture and other morbidities, instances of trial of labor after cesarean (TOLAC) have decreased in number each year. Nevertheless, under careful assessment and advanced medical care, TOLAC is still a safe option for delivery. The objective of this study is to find the factors that impact the success rate for TOLAC and to compare the results with Taiwan national registry data.

Design: A longitudinal cohort study that includes a total of 254 cases of women receiving TOLAC in a tertiary medical center over a period of ten years.

Results: A total of 254 participants who entered TOLAC, which accounts for 1.67% of total labor instances (254/15166), were enrolled for analysis. The success rate of TOLAC was found to be 80.70% (205/254), including 146 (57.5%) normal deliveries, 45 (17.7%) vacuum assisted deliveries, and 14 (5.5%) forceps assisted deliveries. The conversion rate to cesarean section was 19.3%. There were no uterine rupture cases in our study, and there were only 2 suspected cases, which turned out to have no actual rupture. When analyzing the factors affecting the results of TOLAC, we found a successful spontaneously delivered baby had a lower birth weight than the failed TOLAC that were converted to cesarean (mean 2989gm versus 3379gm, p value < 0.001). Among the patients who were converted to cesarean, the most common reason was dysfunctional labor (79.6%), followed by fetal distress (14.3%).

Conclusion: Under intensive care and observation, trial of labor after cesarean section still may be a feasible choice. Nevertheless, the body weight of the baby has been shown to be a factor that can influence the success rate.

Major Risk Factors for Stillbirth in Different Trimesters of Pregnancy- A Hospital-based Study

劉俐君^a · 黃貴帥^b · 蘇河仰^b

^a 三軍總醫院基隆院區婦產科

^b 三軍總醫院婦產部

Objective: To identify timing-specified risk factors for stillbirth, help physicians to reduce preventable factors and stillbirths, and improves general outcomes of pregnancy.

Materials and Methods: A retrospective analysis was taken of births registered in our hospital, a medical center in Taiwan, between September 1, 1999, and December 31, 2011. We collected basic characteristics from the medical records including maternal and fetal conditions. All stillbirths were divided into the two groups according to gestational age: the second trimester group and the third trimester group. Comparisons were made between these groups.

Results: There were a total of 12,290 births and 121 stillbirths during our study period. The 121 stillbirths were divided into two groups: 67 (67/121, 55.4%) were in the second trimester group and 54 (54/121, 44.6%) were in the third trimester group. The overall incidence for intrauterine fetal demise was 0.98% (121/12,290). Increased risk of the third trimester stillbirths were significantly associated with males born, increased maternal BMI at delivery, habitual cigarette smoking, previous history of intrauterine fetal demise, and diabetic or hypertensive pregnancies, as compared with the second trimester group. The most common cause for the second trimester intrauterine fetal demise was unexplained causes (29.85%), while the most common cause for the third trimester intrauterine fetal demise was umbilical cord pathology (33.33%).

Conclusions: Management of any pregnant patient remains a challenge. To identifying upstream and cost-effective solutions that will improve these pregnancy outcomes.



Influenza in Pregnancy: Vaccination Improve the Maternal and Child Outcome

黃玉成

現職：長庚兒童醫院 兒童內科部 主治醫師 / 學術組教授

流感是由流感病毒所引起之急性呼吸道傳染性疾病，每年全世界 10-20% 的人口會得到流感，在高風險族群，可能造成併發症以及死亡。2009 年 H1N1 流感大流行美國研究發現，孕婦雖佔美國總人口數的 1%，但是孕婦的感染人數卻佔總感染人數的 5%，可見婦產科不能忽視流感對母胎健康的破壞力。

婦女懷孕期間，免疫力的改變及生理機能的變化，心肺功能的負擔明顯增加，而增加孕婦感染流感及併發重症的風險。研究發現孕婦染流感發生急性心肺疾病、住院率及死亡率比一般婦女風險高，而愈到懷孕末期其相對危險性愈高。孕婦因為感染流感發燒，可能會增加胎兒發生先天性異常，如唇顎裂、神經管缺陷、心肌缺損等胎兒先天性成長異常的問題。除此之外，可能對胎兒健康的影響包括增加早產、流產、低出生體重兒及死胎發生的風險。臨床研究証實孕婦接種流感疫苗，可以將抗體傳給新生兒，有效降低 <6 個月嬰幼兒 63% 的感染機率，同時降低早產、低出生體重兒的發生率及嬰幼兒住院率；特別的是，新生兒可以由母乳持續的得到免疫保護。

有鑒於此，2012 年世界衛生組織 (WHO) 提出聲明，流感流行期間任何妊娠期孕婦應該接種三價流感疫苗。美國婦產科醫學會委員 (2010) 也說，懷孕婦女接種流感疫苗是預防流感最有效的方法。今年我國疾病管制署預防接種委員會也決議將孕婦納入今年流感疫苗公費接種對象，都是因為孕婦是流感主要的侵襲對象，孕婦若感染流感，可能會對胎兒及新生幼兒的健康造成威脅。

提升孕婦接種流感疫苗的比例仍有需要多方面的努力。成人接種流感疫苗免疫保護力可達到 70-90%，推動公共衛生政策的同時，除了解疾病對母胎健康的傷害及接種疫苗的安全性與重要性之外，為達到盡可能防疫無缺口的保護，流感流行期間，孕婦的家人可以於產前接種流感疫苗建立產前包覆策略，降低自己感染風險及保護孕婦；同時，小於 6 個月的嬰幼兒，感染流感有較高的住院率及死亡率，臨床上也建議實施產後包覆策略，建議產後媽媽及家人接種流感疫苗，降低新生幼兒感染流感風險。

Utero-cutaneous Fistula and Abscess Formation after Caesarean Section Secondary to Placenta Previa-accreta Underwent Chemotherapy

陳三農 · 李如悅 · 卓福男 · 劉文雄

高雄榮民醫院 婦產部

The most important risk factor for placenta accreta is placenta previa after a prior cesarean delivery. Placenta accreta occurs in 11 to 25 percent of women with a placenta previa and one previous cesarean delivery.

It is critical to develop a plan preoperatively for managing women with a high likelihood of placenta accreta. The plan should involve a multidisciplinary team and scheduled delivery in a facility with resources and personnel to manage massive hemorrhage and complicated pelvic surgery.

If there is a reasonable certainty of the diagnosis, interventions should be taken to reduce the risk of massive hemorrhage. uterine conservation may be attempted if future childbearing is desired.

We present a 33-year old woman in whom during an scheduling cesarean section (fundal hysterotomy) and leaving the placenta undisturbed in situ due to Pregnancy 35+5 weeks with placenta previa-accreta . Postoperatively the patient underwent TACE(transcatheter arterial chemoembolization) with MTX, systemic MTX. The serum beta hCG was continuously decreased. Dopplor sono revealed dressed vessels. Unfortunately, the patient developed utero-cutaneous fistula and abscess formation postoperation day 41. It opened an abscess cavity located between the anterior abdominal wall and the uterus. Then we performed bilateral D-J insert and hysterectomy. Postoperative course was uneventful and patient was discharged after 12 days.



兩例孕期合併肺高壓成功治療案例

宮曉帆 · 周明明 · 陳雅芳 · 陳威志 · 曾振志

台中榮民總醫院 婦產部

我們報導兩例孕期合併肺高壓病人：第一例是 33 歲孕婦，G1P0，在懷孕前一年曾經發生急性心肌梗塞，右冠狀動脈完全性阻塞，接受緊急經皮冠狀動脈氣球擴張術，之後併發慢性左心衰竭及肺高壓。經外院轉診至高危險妊娠門診已 21 週，當時心臟超音波顯示左心室收縮功能低下，LVEF 21%，肺動脈高壓 59.8 毫米汞柱。孕期中肺高壓漸進惡化，至三十一週時，肺動脈高壓已至 77 毫米汞柱。32 週時因突發呼吸急促、喘、無法平躺，體重一週內上升 5 公斤至門診就醫。診間量測血壓 192/145 毫米汞柱，心跳每分鐘 120 下 (bpm)。因肺高壓合併心肺衰竭，全身插管麻醉下施行緊急剖婦產。術後 2 小時併發低血壓、低血氧、肺水腫，肺動脈導管顯示肺動脈壓上升至 103 毫米汞柱。當下立即插管、緊急使用體外膜氧合 (ECMO) 及主動脈內氣球幫浦 (IABP)。在加護病房積極照護下，病人順利康復出院。產後回診，心臟超音波顯示肺動脈壓 39.9 毫米汞柱，左心室左心室射出分率 24%。

第二例是一位 30 歲女性，G1P0，在第一孕期因為活動容易喘才被診斷出 1.8 公分的心房中隔缺損合併肺高壓，肺動脈壓 47 毫米汞柱。在 18 週時接受經心導管 Amplatzer 中膈關閉器關閉。孕期中肺動脈高壓漸進性上升，36 週時肺動脈壓 69 毫米汞柱，臨床症狀只是活動容易喘 (NYHA II)。在 37 周時足月產下一名健康男嬰，產後無併發症，順利出院。

這兩例是不同原因造成的孕期中肺高壓。第一例與心臟科合作在高危險妊娠門診密切追蹤，於 8 個月因病人急性心肺衰竭早產，術後早期使用體外氧合膜及經動脈幫浦，挽救肺高壓並心肺衰竭的高死亡率，成功救治。第二例經由早期診斷，於第二孕期及早關閉心防中膈缺損，不但阻止肺高壓在孕期中快速惡化，使病人能到足月的生產，也避免產後肺高壓可能導致的心肺衰竭之致死風險。

Marfan syndrome 患者孕程處理 - 案例分享

陳雅芳

台中榮民總醫院 婦女醫學部

摘要

馬凡氏綜合徵（MFS）是一種遺傳性多系統結締組織疾病常染色體顯性遺傳，影響約在人口的 1/5000。它是由在纖維蛋白-1 基因（FBN1）在染色體 15q21 突變造成的，雖然雜在結締組織生長因子-B 受體 2（TGFB2）染色體 3p24.2 - 25 基因突變也已確定在其他馬凡樣綜合徵。百分之八十患者會有一些心血管介入（包括主動脈擴張，主動脈不全和二尖瓣或三尖瓣脫垂，有或無返流），隨著骨骼和眼系統是另一個突出的表現異常。死亡的主要原因為主動脈瘤破裂和剝離。

正常妊娠與主動脈擴張相關，並增加了主動脈順應性，同時也發現主動脈壁中粘多糖的減少。這些因素，加上懷孕時的血流動力學變化，可能會增加主動脈剝離的風險。

纖維蛋白-1 是存在於心肌，在那裡它的結構異常可能使患者與 MFS 到左心室（LV）擴張和左室功能受損，即使沒有瓣膜病理，儘管這種影響有尚未在妊娠進行了描述。

馬凡氏綜合徵也可能與增加產科並發症，包括早產，早期破水，子宮頸機能不全，胎兒預後不佳，和產後出血相關。

以下提供三位病例的臨床狀況和處置，並整理近期文獻做此類病人孕期中的處置討論。



MEMO

台灣母胎醫學會 第一屆第二次會員大會議程

一、大會開始

二、主席報告

三、年度工作計畫及經費收支報告

四、討論提案

五、臨時動議

六、散會




103 年度工作規劃表


台灣母胎醫學會 103 年度工作計畫		自 103 年 1 月 1 日起 至 103 年 12 月 31 日止		
類別	工作項目	預定完成時間	執行人員	備註
各種會議	一、理監事會： 1. 定期會議。 2. 臨時會議。 二、會員大會： 1. 定期會議。 2. 臨時會議。	1. 三個月一次 2. 不定期 1. 每年一次 2. 不定期	理監事 會務人員	
會籍管理	一、入出會員登記冊列管。 二、理監事異動之函報。	經常性工作 經常性工作	會務人員	
文書處理	一、文書收發登記，簡化公文處理。 二、慎重整理檔案，並分類保管。	經常性工作 經常性工作	會務人員	
財務處理	一、徵收會費，嚴格執行預算收支平衡。 二、按期編製收支報告，並編列年度預決算。	經常性工作 經常性工作	會務人員	
健全組織	一、擴大徵求會員。 二、會員編列小組。	經常性工作 經常性工作	會務人員	
會員服務	幫助會員維護權益。	不定期工作	理監事	
• • •				


台灣母胎醫學會
收支餘絀表

中華民國 102 年 7 月 14 日至 102 年 12 月 31 日

科目名稱	金	額
收入		
捐款	2,634,801	
常年會費	684,000	
利息收入	473	
收入合計	3,319,274	3,319,274
支出		
人事費用		
薪資支出		
行政費用		
文具費用	2,283	
旅費	887,307	
郵電費	13,992	
講師費	63,700	
交際費	327,664	
行政協助費	48,900	
工讀費	1,000	
什支	16,493	
活動費	88,285	
雜項購置	57,899	
交通費	19,630	
提撥基金	600,000	2,127,153
支出合計		2,127,153
本期餘絀		1,192,121

理事長：

會計：

製表人：





台灣母胎醫學會

資 產 負 債 表

中華民國 102 年 12 月 31 日 止

資產科目	金 額	負債及資本科目	金 額
流動資產		基金及餘絀	
現 金	4,970	準備基金	600,000
銀行存款	1,787,151	登記財產基金	
暫 付 款		雜項設備基金	
應退稅額		基金及投資總額	<u>600,000</u>
流動資產總額	<u>1,792,121</u>		
		負債總額	<u>600,000</u>
		保留盈餘	
		累積餘絀	
		累積盈虧(99年度以後)	
		本期損益(稅後)	<u>1,192,121</u>
			<u>1,192,121</u>
		股東權益總額	1,792,121
資產總額	<u>1,792,121</u>	負債及淨值總額	<u>1,792,121</u>

理事長： 

會計： 

製表： 

MEMO



台灣母胎醫學會共識《白皮書之一》

產科保健共識：安全預防初次剖宮產過度應用

這是 ACOG 第 1 號產科共識 (Obstetric care Consensus No. 1)。

2011 年間，每 3 位美國產婦里就有 1 位進行了剖宮產。從 1996 年至 2011 年，剖宮產率快速增長，儘管剖宮產在某些病例中對母嬰來說是挽救生命的舉措，但增長的剖宮產率並沒有導致相伴隨的母嬰發病率和死亡率下降，使得人們關注剖宮產是否被過度使用了。醫務工作者瞭解剖宮產和陰道分娩的近期和長期利弊，以及安全而適當地預防和避免剖宮產（尤其是初次剖宮產）被過度使用十分重要。

無論用哪種方式分娩，分娩過程本來就存在一些潛在的危險。在一些特定的情況下（如前置胎盤或子宮破裂），剖宮產顯然是最安全的方式。但是，對於大多數低危妊娠，剖宮產相比陰道分娩反而會增加母體的發病率和死亡率。但事實上很難孤立的分析由某一特定的分娩方式導致的發病率是多少。加拿大一項大型基於人群的研究發現嚴重母體併發症（包括需要切子宮或輸血的產後出血、子宮破裂、麻醉併發症、休克、心臟驟停、急性腎衰竭等等）在剖宮產中的發病率是陰道分娩的三倍（2.7% vs. 0.9%）。此外，剖宮產的遠期併發症，尤其是與未來妊娠相關的併發症更加令人擔心，如：有過三次剖宮產史的孕婦，其發生前置胎盤合併胎盤植入的風險就接近 40%。此外，新生兒的不良結局，如 NICU 住院率和圍產期死亡率均增加。

在美國，不同的州之間的剖宮產率從 23% 到 40% 不等。基於 2011 年的調查，位居剖宮產指徵前位的有：難產、異常胎心監護、胎先露異常、多胎妊娠以及可疑巨大兒。產程停滯和胎心監護異常佔據了初次剖宮產中半數以上的比例。因此，安全地降低剖宮產率可以從以上這些指徵入手。如，最新數據顯示現代的分娩過程要較以往教科書上教的緩慢，因此難產可以重新定義；改進和標準化胎心監護的解讀和管理也可能十分有效；增加分娩過程中的非醫療干預，如持續的分娩支持已被明確證實可以降低剖宮產率。此外，臀位的外倒轉術以及雙胎中第一個胎兒為頭先露時嘗試陰道分娩的研究等亦可以對降低初次剖宮產率起到一定作用。

臨床管理問與答

如何合理定義第一產程進展異常？

根據 Friedman 在 1950 年前後的研究，第一產程分為潛伏期和活躍期。基於歷史資料的 95 分位，潛伏期延長定義為初產婦潛伏期超過 20 小時，經產婦超過 14 小時。活躍期異常可以分為延長和停滯，傳統定義上，活躍期延長為初產婦宮頸擴張小於 1.2 cm/h，經產婦宮頸擴張小於 1.5 cm/h。活躍期停滯的傳統定義為子宮收縮正常，宮頸擴張達到 4 cm 或更大時，宮頸無變化超過 2 小時。然而，近期的數據則推翻了傳統的定義，在一項基於 19 家美國醫院的回顧性研究中，分析了 62415 例陰道分娩且新生兒結局正常的產婦分娩數據，初產婦的活躍期速度為 0.5 cm/h 至 0.7 cm/h，經產婦則為 0.5 cm/h 至 1.3 cm/h。該研究數據還指出兩點現代產程的重

要特點：一，宮頸擴張 4-6 cm 時，初產婦和經產婦的速度相仿且明顯慢於經典的描述，宮頸擴張超過 6 cm 後經產婦的速度明顯增快；二，宮頸擴張速度變化的最大斜率往往直到宮頸擴張超過 6 cm 後發生。儘管這項研究數據並未得出具體的活躍期定義，但它確實建議宮頸擴張 6 cm 前不應定義為活躍期。

第一產程進展異常應如何處理？

目前潛伏期延長的定義仍基於 Friedman 的數據。大多數潛伏期延長的產婦通過期待仍可最終進入活躍期，其餘的產婦要麼停止宮縮，要麼通過人工破膜和 / 或催產素加強後可以進入活躍期。因此，潛伏期延長不應作為剖宮產的指徵。

第一產程延長或停滯時，一般推薦應用催產素。一項前瞻性研究觀察 220 例初產婦和 99 例經產婦宮頸擴張 3 cm 且進展不好後的處理及結局，該研究中採用延長的催產素點滴加強（由 4 小時延長至 8 小時）。結果在患者接受至少 4 小時點滴加強後有 38% 產婦成功地陰道分娩，所有新生兒 5 分鐘 Apgar 評分均不低於 6 分。初產婦中，經過 8 小時的點滴加強後有 18% 的產婦以剖宮產終止妊娠，均無產傷或窒息發生；而如果點滴加強被限制為 4 小時，則因為產程沒有顯著進展導致剖宮產率會增加一倍。因此，第一產程進展緩慢不應作為剖宮產的指徵。

另一項針對 500 例活躍期停滯產婦的研究中，將催產素點滴加強的時間由 2 小時延長至至少 4 小時，最終大部分在點滴 2 小時還毫無進展的產婦順利地進行陰道分娩，新生兒結局均良好。隨後研究者通過另一個包括 501 例產婦的隊列研究再次驗證了這一點。一個著名的研究結論是，第一產程延長與患絨毛膜羊膜炎風險增加相關，但是否由前者引起後者還不清楚（比如，長期的絨毛膜羊膜炎可能導致產程延長）。因此，儘管這之間的關係有待進一步驗證，絨毛膜羊膜炎不應當成為剖宮產的指徵。

基於這些數據，在母嬰安全可以保證的前提下，應該考慮宮頸擴張 6 cm 為大多數產婦進入活躍期的界限。因活躍期停滯而進行的剖宮產應當保留至產婦宮頸擴張超過 6 cm，胎膜已破，有效宮縮 4 小時以上而產程無進展者，或至少採用催產素點滴加強 6 小時以上而無有效宮縮和宮頸擴張者。

如何合理定義第二產程異常？

第二產程自宮頸完全擴張開始至胎兒娩出結束。第二產程的長度會受產次、硬膜外鎮痛、孕婦 BMI、出生體重、枕後位等因素影響。而且，僅僅考慮第二產程時長的平均值或中位值是不恰當的，同時還要看其第 95 分位值。在安全分娩協會的研究中，第二產程的中位數和平均值僅相差 30 分鐘，但接受硬膜外鎮痛的產婦的第二產程比無鎮痛者將近延長 1 小時。

很多研究者分析了第二產程的長度與母嬰不良結局的關係，以試圖定義甚麼是正常的第二產程。在一項多中心隨機研究中，對 4126 位初產婦的新生兒進行脈氧飽和度監測，她們當中最長的第二產程甚至超過 5 小時，結果無一例新生兒出現如下的情況：Apgar 評分低於 4 分，臍動脈血 pH 值低於 7.0，在產房內插管，需要轉往 NICU 或新生兒敗血症。相似的結論在其他兩項大型研究中也同樣得出。但在關於經產婦的研究中則得出相反的結論，一項回顧性研



究中，對 5158 名經產婦的第二產程進行分析，當第二產程超過 3 小時，新生兒 5 分鐘 Apgar 評分低於 7 分、住 NICU 以及新生兒綜合發病率均顯著升高。

第二產程延長與母體不良結局相關，如產褥感染、三度和四度會陰裂傷以及產後出血等。此外，隨著第二產程延長，能夠順利陰道分娩的比例也在下降。研究者發現超過 3 小時後，初產婦中只有 1/4，而經產婦中只有 1/3 可以自然地陰道分娩，而 30-50% 則需要手術助產。

儘管數據支持第二產程延長與發病率升高和自然陰道分娩率下降相關，但我們應該想到，這可能並不僅僅與第二產程延長單一因素有關，同時與助產人員的干預有關（如手術助產與相關的會陰創傷有關）。比如，在一項 58,113 例經產婦入組的隊列研究中，當第二產程超過 2 小時，儘管新生兒輕度窒息的相對危險度增加，但由於第二產程短於 2 小時時該併發症的絕度危險度很低（小於 1.5%），所以即使第二產程超過 5 小時，這一危險度也沒有超過上述值的兩倍。而且，第二產程延長與新生兒敗血症或嚴重創傷並不相關，所以就無法界定第二產程究竟超過多少就一定要進行手術分娩了。同樣在第二產程里的絨毛膜羊膜炎與產程延長的關係與第一產程中相似，所以再次強調絨毛膜羊膜炎不是剖宮產的指徵。

第二產程進展異常如何處理？

根據現有文獻，只要不診斷第二產程停滯，母兒條件允許，在第二產程中應允許經產婦至少用力 2 小時，初產婦至少用力 3 小時。根據兒童健康與人類發展研究所的文件，建議行硬膜外鎮痛者增加 1 小時的用力時間。

其他減少第二產程剖宮產率的處理方案？

此外，第二產程的管理中還有兩條處理原則可以潛在減少剖宮產率：1) 手術陰道助產；2) 胎位不正時的手轉胎頭。

手術陰道助產率（真空吸引或產鉗）在過去的 15 年里顯著下降，但其實，手術陰道助產與非計劃的剖宮產在嚴重新生兒不良結局（顱內出血或死亡）的發病率方面並無顯著性差異。在一項近期的研究中，產鉗助產與真空吸引助產或剖宮產相比，降低了癲癇、心室內出血、硬膜下出血發生的危險度，而吸引器與剖宮產組則無顯著性差異。

在手術助產的產婦中只有不到 3% 者需要剖宮產。儘管也有人嘗試中盆腔手術助產或將枕橫位 / 枕後位旋轉後進行手術助產，但這類手術助產需要非常高超的技巧，且比低位或出口的手術助產容易失敗。在除外了巨大兒後的低位或出口手術助產可以安全地減低第二產程剖宮產率。儘管如此，越來越少的助產人員接受到產鉗和吸引器助產的訓練。在調查中，只有 55% 的住院醫在受訓階段感覺自己能勝任產鉗助產。因此，很好的訓練、不斷地復習並保持技術的熟練對減少剖宮產率十分重要。

在過去，用產鉗將胎兒枕後位或枕橫位轉至枕前位十分常見。但現在在美國，這項技術已經很少人去教學。目前取而代之的是手轉胎頭。一項大型回顧性隊列研究顯示手轉胎頭後剖宮產率顯著下降（9% vs. 41%）。在 731 例接受手轉胎頭的產婦中，無一例出現臍帶脫垂，此外新生兒創傷或酸血症與對照組亦無顯著性差異。爲了更好的確定胎位異常，產間的超聲檢查可在必要時應用。

甚麼樣的胎心監護需要干預，干預措施有哪些？

位於初次剖宮產第二位的指徵是異常胎心監護。第三類的胎心監護是異常且需要干預的。這一類監護的特點包括：胎心率變異消失伴反復晚期減速，反復地變異減速，心動過緩或正弦心率，這些圖形已被證實與異常的臍動脈血 pH 值、腦病和中風相關。宮內復蘇技術（包括改變母體姿勢、吸氧、糾正低血壓或心動過速，查看有無臍帶脫垂等）應立即實施。但是，如果上述努力仍未能迅速糾正胎心監護，應迅速而安全地終止妊娠。

大多數產間的胎心監護都是第二類的，即不確定型胎心監護有待進一步評估。大量的初次剖宮產都是因為第二類胎心監護而進行，也就是在不能確定的胎兒狀態下進行。當宮頸擴張至一定程度後，可以進行胎兒頭皮刺激，如果刺激頭皮誘發胎心加速則證明胎兒沒有出現酸血症。反復變異減速顯示臍帶受壓，本身並不是病理狀態。但如果長期而頻繁出現可能導致胎兒酸血症。保守治療方法如改變產婦體位可能緩解這種情況。羊膜囊內輸注生理鹽水也是解決胎心變異減速並降低剖宮產率的方法。

胎心延長減速（減速持續 2 分鐘以上、10 分鐘以內）通常需要干預。這種圖形可能發生在宮頸開始擴張或低血壓的情況下。延長減速同時也可能是一些併發症（如胎盤早剝、臍帶脫垂或子宮破裂）的徵象，因此應當立即鑒別這些併發症。子宮收縮過頻的定義是十分鐘內子宮收縮超過 5 次，持續超過 30 分鐘，它也可能導致延長減速或晚期減速。減慢或停用縮宮素或應用子宮鬆弛劑可以緩解這一情況。目前尚無數據顯示諸如“肩徵”，緩慢恢復至基線或只有胎心減速中有變異這類“不典型特徵”需要干預，因為他們與胎兒酸血症並無相關。

因為異常或不能確定的胎心監護而進行的不必要的剖宮產主要是源於知識的局限性。用藥、節段性阻滯鎮痛、產程過快、宮頸檢查、感染、母親低血壓和發熱均可能影響胎心率。關注上述因素將優化對異常或不確定的胎心監護的臨床決策。此外，針對反復變異的胎心減速的羊膜腔內灌注可能安全的降低剖宮產率。頭皮刺激的方法也可用來評估胎兒酸鹼狀態。

甚麼是引產的努力？

美國的引產率由 1990 年的 9.5% 上升到 2008 年的 23.1%。因為引產女性最終的剖宮產率遠遠高於自然臨產者，現在廣泛認為引產本身就增加了剖宮產的風險。但這一假設其實是基於選錯了研究對象的前提之上的。而事實上，很多研究比較了引產和期待自然臨產的產婦的結局，發現兩組間剖宮產率無差異或引產組的剖宮產風險降低。而且這一髮現在宮頸不成熟的產婦身上同樣成立。

很多研究證明對於宮頸不成熟的產婦，引產前應用促宮頸成熟的方法比不用的情況能降低剖宮產率。近期的研究數據表明，引產過程的潛伏期要長於自然臨產。在定義引產失敗前應充分應用催產素點滴和人工破膜的方法。有專家提議在應用催產素和人工破膜後應等待至少 24 小時才能宣佈引產失敗。所以，只要母嬰狀態允許，因引產失敗為指徵的剖宮產率可以通過以下兩點降低：1) 允許更長的潛伏期（至少 24 小時）；2) 人工破膜加催產素點滴至少 12-18 小時後才宣佈引產失敗。



其他初次剖宮產的指徵有哪些，在這些病例中有無安全的替代方案？

其他的剖宮產指徵包括胎先露異常、可疑巨大兒、多胎妊娠和母體感染（如 HSV 感染），這些指徵每年在美國造成幾萬例剖宮產。

妊娠 37 周以上臀位佔妊娠總數的 3.8%，且其中 85% 都通過剖宮產終止妊娠。在一項近期的研究中，嘗試外倒轉的比率佔 46%，且在研究期間逐漸減少。由此可見外倒轉術可能應用得不足。產科醫生應該在有可能的情況下進行外倒轉術，此外有證據表明通過節段阻滯麻醉的方法可以增加外倒轉術的成功率。胎先露的情況應從孕 36 周開始進行判斷和記錄，以便在合適的時候進行外倒轉術。如果要進行臀位試產，應告知患者陰道分娩的圍產期和新生兒死亡率以及嚴重新生兒併發症發生率均高於擇期剖宮產，同時簽署知情同意書。

爲了避免潛在的產傷，美國醫師學會建議，在非糖尿病孕婦的胎兒可疑超過 5000g，或糖尿病孕婦的胎兒可疑超過 4500g 時進行剖宮產。這是爲了避免肩難產和永久臂叢神經損傷。

大量的美國孕婦在孕期增重過多，研究表明孕期體重增長過多增加剖宮產風險和其他不良結局。因此在孕婦初診時就應與之討論孕期合理的體重增長、飲食以及運動等問題，並將其貫穿整個產檢過程。

雙胎妊娠的剖宮產率從 1995 年的 53% 上升到 2008 年的 75%。第一胎爲頭位的雙胎的圍產期結局並沒有因爲剖宮產率增加而改善。因此，應該鼓勵這一類雙胎妊娠的產婦陰道分娩。爲了保證安全，應訓練住院醫熟練掌握雙胎接生的技術。

對於既往有單純皰疹病毒感染史的產婦，應在孕 36 周開始接受 3-4 周口服阿昔洛韋，以預防病毒爆發而需要剖宮產。對於有感染史但無活動期生殖道病變的產婦並不推薦剖宮產。

已發表的數據表明，最有效地改善分娩結局的工具就是持續的個體化的分娩支持，如導樂。

胎兒生長受限的臨床處理

該文章是 *Obstet Gynecol* 關於胎兒生長受限 (FGR) 的繼續教育文章。編者又加入其他文獻的圖表，出處不再一一說明。

FGR 即超聲評估的胎兒體重在絕大多數診斷標準中採用的相應孕周第 10% 體重以下。這篇繼教文章強調了多普勒超聲對於評估 FGR 的重要作用。文獻中 FGR 通常與 SGA 混用，本文作者認為最好將 FGR 用於產前狀態，SGA 用於產後狀態。

FGR 增加圍產期風險。足月時，體重在 3% 以下的新生兒其死亡率顯著高於正常發育的新生兒 (0.3% vs. 0.03%)。妊娠 32-42 周間的 FGR 發生腦癱的風險是正常胎兒的 4-6 倍。

FGR 的預測

第一胎 FGR 的發生率為 12.4%。第二胎和第一胎是否為 FGR 有關：第一胎是和不是 FGR 的情況下，第二胎發生 FGR 的比例為 20.1% 和 8.2%。第一胎 FGR 越嚴重，第二胎 FGR 的風險越高。

血清標記物和超聲預測 FGR 的準確性參見表 1 和表 2。超聲檢查發現單臍動脈的比例為

表 1. 早孕期中學期母親血清標記物用於預測 FGR 的準確性。

Analyte	OR	95% CI	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
First trimester						
PAPP-A						
Less than 5th percentile	2.74	2.16-2.81	10.4	95.4	18.7	91.3
Less than 1st percentile	3.53	2.74-4.55	2.9	99.2	26.3	91.0
Free β -hCG						
Less than 5th percentile	1.3	0.8-2.0	5.1	95.8	7.4	93.8
Less than 1st percentile	1.3	0.8-2.0	5.1	95.8	7.4	93.8
Second Trimester						
AFP						
More than 1.5 MoM	1.41	1.07-1.87	19.6	90.4	3.9	98.3
More than 2.0 MoM	1.65	1.28-2.12				
uE3						
Less than 0.5 MoM	1.79	1.79-2.44				

表 2. 超聲診斷 FGR 的準確性。

Table 2. Accuracy of Ultrasound Measurements in Detecting Fetal Growth Restriction

Criterion	Sensitivity	Specificity	Predictive Value ^{27,28}	
			Positive	Negative
Advanced placental grade	62	64	16	94
Elevated FL/AC ratio	34-49	78-83	18-20	92-93
Small BPD	24-88	62-94	21-44	92-98
Small BPD and advanced placental grade	59	86	32	95
Low EFW (less than 10th percentile)	89	88	45	
Decreased AFVs	24	98	55	92
Elevated HC/AC ratio	82	94	62	98
AC less than 10th percentile ^{27,*}	62	91	67	90
AC less than 5th percentile ^{29,*}	98		37	

FL, femur length; AC, abdominal circumference; BPD, biparietal diameter; EFW, estimated fetal weight; AFV, amniotic fluid volume; FL, femur length; AC, abdominal circumference; HC, head circumference; AC, abdominal circumference.

Data are %.

* Data derived from separate studies and are not directly comparable.

Data from Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:80-9 and Ott WJ. Diagnosis of intrauterine growth restriction: comparison of ultrasound parameters. *Am J Perinatol* 2002;19:133-7.



0.2-11%，而單臍動脈顯著增加 FGR 的風險（10.9% vs. 25.0%，OR 2.23, 95% CI 1.84-2.69）。回顧性研究中，帆狀動脈也增加低體重兒、SGA、早產、低 Apgar 評分（1 分鐘、5 分鐘）等風險。但是球拍狀胎盤則沒有這種風險。

診斷

宮底高度在正常體重的低危孕婦中是可靠的臨床監測工具，敏感性在 35%-86%，但特異性高達 96%。宮底高度低於孕周對應標準 4 cm 以上，要高度懷疑 FGR。

超聲計算胎兒體重的公式很多，準確性相似（參見表 2）。作者推薦應用體重小於 10% 位和腹圍小於 5% 位用於篩查，以減少診斷的假陰性，即使有些均質性小胎兒可能會被誤診。腹壁畸形（主要是腹裂）增加超聲檢查的誤差。

病因學

常見的病因學參見 Box 1。一旦診斷 FGR，就應判斷是否為均小型胎兒。應復習母親病史，檢查有無篩查或確診非整倍體的資料；還應檢查有無先天感染的表現（顱內或肝內鈣化灶，巨腦室）。如果懷疑先天感染，需要檢查母親血清的相關低度。必要時需要行羊水穿刺，判斷是否為整倍體，並行巨細胞病毒、弓形蟲的 PCR 檢查。游離 DNA 檢查可用於不願行有創檢查的孕婦，但部分染色體異常目前無法以此技術檢出。

Box 1. 胎兒生長受限的危險因素

母親因素：

- 高齡
- 慢性疾病（高血壓、糖尿病、腎病、甲亢、血紅蛋白病、自身免疫性疾病如 SLE，發紺型心臟病，抗磷脂抗體綜合徵）
- 營養不良、吸收障礙或體重低
- 藥物暴露（苯妥英鈉，丙戊酸，三甲雙酮，華法令）
- 藥物濫用（煙草、酒精、安非他命、毒品、可卡因）

胎兒因素：

- 多胎
- 感染（風疹、巨細胞病毒、單純皰疹病毒、弓形蟲、瘧疾、梅毒）
- 先天畸形
- 染色體異常（13- 三體，18- 三體，先天性心臟病，先天性腹裂）

胎盤因素：

- 單臍動脈
- 臍帶附著部位異常：帆狀胎盤
- 副葉胎盤或環狀胎盤
- 胎盤小
- 確認的胎盤鑲嵌

胎兒評估

目前沒有理想的評估方案。對於 FGR，作者推薦一周行兩次 NST 檢查和羊水評估（包括 AFI 和最大羊水深度）或基於胎齡的生物物理評分。並推薦行每週一次的臍動脈多普勒超聲檢查，一旦異常，再加做大腦中動脈和靜脈導管的多普勒檢查。

多普勒血流動力學

多普勒超聲的主要參數是 S/D、阻力指數（RI）和搏動指數（PI），參見表 3、圖 1、圖 2。在正常妊娠，臍動脈舒張末期壓力逐漸增加；但是有 FGR 和窒息風險的 FGR 胎兒中，這些指標均會增加。目前的證據認為，對於高危妊娠，臍動脈多普勒超聲檢測能夠降低圍產期死亡，但是不宜用於低危的、正常發育的胎兒。

大腦中動脈（MCA）多普勒常用於評估胎兒貧血，以及判斷 FGR 中“大腦保護效應”（brain

表 3. 臍血管指標參考值。

Table 3. Reference Values for Umbilical Artery RI and S/D Ratio from 16 to 42 Weeks Gestation

Gestational Age (Weeks)	5th Percentile		50th Percentile		95th Percentile	
	RI	S/D	RI	S/D	RI	S/D
16	0.70	3.33	0.80	5.00	0.90	10.00
17	0.69	3.23	0.79	4.76	0.89	9.09
18	0.68	3.13	0.78	4.55	0.88	8.33
19	0.67	3.03	0.77	4.35	0.87	7.69
20	0.66	2.94	0.76	4.17	0.86	7.14
21	0.65	2.86	0.75	4.00	0.85	6.67
22	0.64	2.78	0.74	3.85	0.84	6.25
23	0.63	2.70	0.73	3.70	0.83	5.88
24	0.62	2.63	0.72	3.57	0.82	5.56
25	0.61	2.56	0.71	3.45	0.81	5.26
26	0.60	2.50	0.70	3.33	0.80	5.00
27	0.59	2.44	0.69	3.23	0.79	4.76
28	0.58	2.38	0.68	3.13	0.78	4.55
29	0.57	2.33	0.67	3.03	0.77	4.35
30	0.56	2.27	0.66	2.94	0.76	4.17
31	0.55	2.22	0.65	2.86	0.75	4.00
32	0.54	2.17	0.64	2.78	0.74	3.85
33	0.53	2.13	0.63	2.70	0.73	3.70
34	0.52	2.08	0.62	2.63	0.72	3.57
35	0.51	2.04	0.61	2.56	0.71	3.45
36	0.50	2.00	0.60	2.50	0.70	3.33
37	0.49	1.96	0.59	2.44	0.69	3.23
38	0.47	1.89	0.57	2.33	0.67	3.03
39	0.46	1.85	0.56	2.27	0.66	2.94
40	0.45	1.82	0.55	2.22	0.65	2.86
41	0.44	1.79	0.54	2.17	0.64	2.78
42	0.43	1.75	0.53	2.13	0.63	2.70

RI: resistance index; S/D: systolic to diastolic.

sparing)，即 MCA 舒張期血流速度的增加，導致多普勒大腦 - 胎盤比例（腦動脈 RI 除以臍動脈 RI）的降低。

臍靜脈（ductus venosus）是連接腹腔內臍靜脈和下腔靜脈的一支小靜脈，通常有三相的血流特徵。該靜脈頻譜直接反映了右心房的壓力。FGR 胎兒臍靜脈在心房收縮時靜脈流速消失或逆向，圍產結局更差，一周內胎死宮內的風險顯著增加。正常胎兒和死胎中出現臍靜脈逆流的的比例有顯著差異（3.2% vs. 61.1%， $P < 0.005$ ）。臍靜脈逆流 ≥ 7 天預測死胎的敏感性和特異性分別為 100% 和 80%。大部分 FGR 胎兒中，臍靜脈的惡化發生在生物物理評分惡化之前。

子宮動脈多普勒反映了子宮 - 胎盤循環的阻力，隨著孕周增加而降低。胎盤側子宮動脈的阻力要低於對側。作者並不推薦在一般人群中監測子宮動脈頻譜，因為這種做法並不能降低圍產期死亡率和患病率。

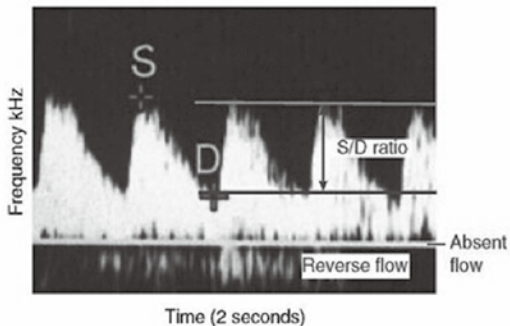
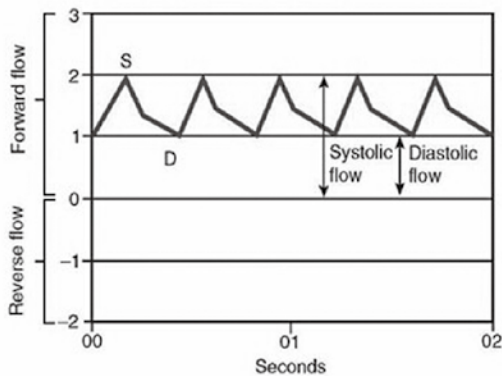


圖 1. 動脈 S/D。

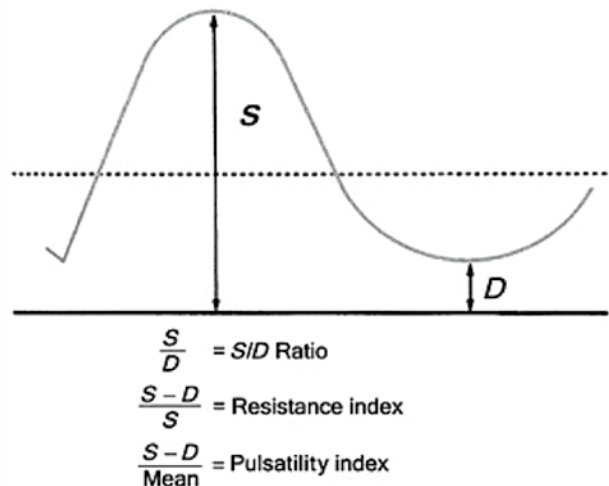


圖 2. S/D、RI 和 PI 的示意圖。

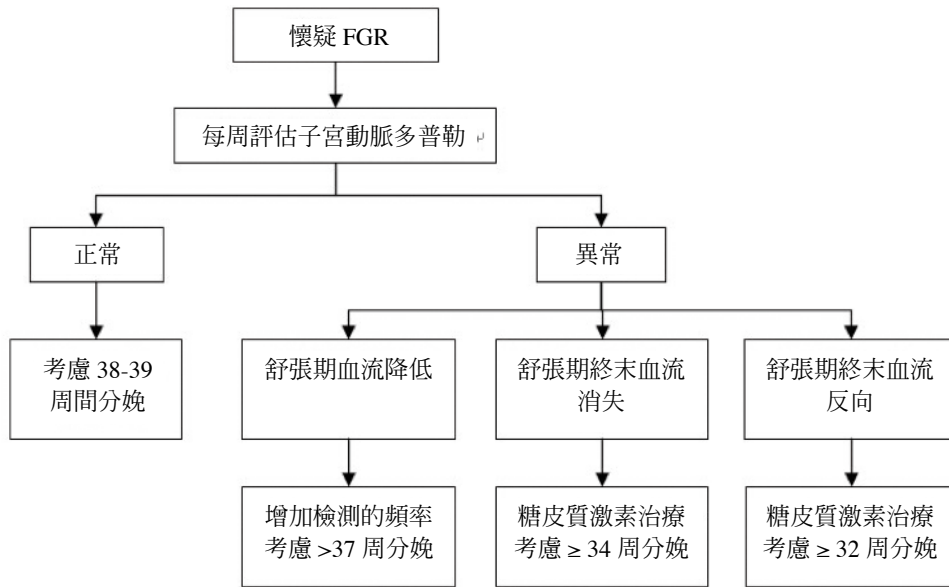


圖 3. FGR 的處理流程 (引自 AJOG 2012; 206: 300 - 8)。

胎兒多普勒的時相變化

在嚴重 FGR 胎兒中，多普勒變化在生物物理評分惡化之前大約 4 天左右的時間。這些變化集中發生在分娩前一周。在分娩前 2-3 天，胎兒呼吸運動消失；24 小時內，羊水量迅速減少；分娩前一天生物物理評分隨之急劇惡化，胎動和節律消失。作者推薦以 NST、生物物理評分和臍動脈多普勒檢查常規評估、檢測 FGR 胎兒。但是單純臍靜脈逆流的發現尚不足以進行臨床決策，應該綜合各種評估，並充分徵詢患者及新生兒專家的意見。

處理

一項多國前瞻性 RCT，Growth Restriction Intervention Trial，24-36 周間未明確風險的 FGR 胎兒隨機接受“即刻分娩”和“推遲分娩”的選擇，總體死亡率和 2 歲、9 歲的死亡率並沒有顯著差異。

正常的生物物理評分可以降低檢測一周內胎死宮內的發生率，但對於妊娠 32 周前、體重小於 1000 g 的新生兒結局預測效果較差。決策模式發現，和不檢測的策略相比，只進行生物物理評分評估的策略可以降低 60% 的胎死宮內、59% 的新生兒死亡和 92% 的新生兒患病率。

臍動脈多普勒超聲用於評估高危妊娠，可以顯著降低圍產期死亡 (RR 0.71, 95% CI 0.52-0.98)、引產 (平均 RR 0.89, 95% CI 0.80-0.99) 和剖宮產率 (RR 0.90, 95% CI 0.84-0.97)。

Berkley 等推薦了一種處理流程 (參見圖 3)。根據現有資料，作者推薦如下處理方案。

1. 初始診斷：確定孕周，以估算體重和測量腹圍進行診斷 (參見上述)。獲取詳細的母親病史。分析產前記錄。評估胎兒解剖。再次評估有無先天感染的表現。對於可能存活的胎兒 (perivable fetuses)，按 Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network Extremely Preterm Birth Outcome Data 計算的預後結局進行分析 (網址：http://www.nichd.nih.gov/about/org/der/branches/ppb/programs/epbo/Pages/epbo_case.aspx?start502:39:03)。

2. 產前處理：一旦確診 FGR，孕期監測就應該開始每週兩次 NST 和羊水測定，或者生物物理評分測定。每周測定臍動脈血流，如果 S/D 增高，加測大腦中動脈血流和靜脈導管多普勒。如果舒張末期血流消失或反向，應當住院觀察。每兩周超聲評估胎兒生長情況。
3. 住院治療：如果舒張末期血流消失或反向，應當考慮住院觀察，34 周前給予皮質醇激素促進胎肺成熟。胎心監護應每 8 小時一次更頻繁，生物物理評分應每天一次或更頻繁。當下列情況出現一項或多項時應當終止妊娠：生物物理評分小於 6-8，胎心監護異常，停止發育大於 14 天。
4. 分娩：
 - A. 孕周 \geq 37 周：估計胎兒體重小於第 5 百分位，或羊水過少合併體重小於第 10 百分位；或者產前檢查異常；否則盡量延長孕周至 39 周，可以引產；根據產科指徵選擇剖宮產；
 - B. 孕周 $<$ 37 周：不可能對於時間給予絕對的建議，每 2 周監測胎兒發育情況；以下情況考慮終止妊娠：如果胎兒大於 14 天未發育，產前檢查異常（生物物理評分小於 6-8 分，胎心異常）；如果可能在 32 周前分娩，建議應用 $MgSO_4$ 以保護胎兒神經系統，如果分娩孕周小於 34 周，應當有 NICU 病房

產後結局

胎兒基因修飾和宮內環境的相互作用影響出生後某些疾病的易感性，FGR 增加成人後糖尿病和心臟病的風險。分娩孕周是影響認知結局的主要因素；對於 28 周後的 SGA 新生兒，臍動脈多普勒異常結果與 3 歲和 6 歲時的低發育指數無關。29 周前分娩的 FGR 胎兒，如果臍動脈舒張末期血流消失或逆流，其早期（5-8 歲）發生認知障礙的風險顯著增加。

總結

FGR 是一種複雜的疾病。估計體重小於 10% 位或腹圍小於 5% 位，或二者聯合評估，均有很好的敏感性。診斷 FGR 依賴準確的孕周計算。FGR 需要考慮母親、胎兒、胎盤在內的多種致病原因。應使用胎心監護、生物物理評分以及多普勒檢查聯合評估胎兒狀態。如果產前檢查和多普勒結果異常，應考慮及時分娩。單獨的多普勒改變不足以決策分娩，尤其是早產兒。計劃性早產需要充分考慮早產的合併症，並在妊娠 34 周前及時應用糖皮質激素。在安全前提下，如果距離足月還早，應考慮推遲分娩 FGR。



台灣母胎醫學會共識《白皮書之三》

國際婦產科超聲學會早孕期胎兒超聲指南

【臨床標準委員會】

國際婦產科超聲學會 (ISUOG) 是以推進安全的臨床實踐、提供高質量的醫學教學、推動與婦女健康相關的影像學診斷研究為宗旨的科學組織。ISUOG 臨床標準委員會 (CSC) 的工作範疇包括制訂實踐指南、發佈共識聲明，為醫療工作者提供基於業內共識的影像學診斷方法。這些指南和共識是 ISUOG 在其發表時確認的最優方案。雖然 ISUOG 會盡力確保發佈內容的準確性，但學會及其僱員或會員均不會為 CSC 所發表的不準確或具誤導性的資料、意見或陳述所造成的後果承擔任何責任。ISUOG CSC 所發表的文件並不是要為醫療水平訂立法律標準，因為不同地區依據自身的不同情況，在詮釋和實踐指南的內容時會有所不同。已核准的指南可以在 ISUOG (info@isuog.org) 同意後自由分發。

【簡介】

在資源充足，並可以獲得服務的情況下常規超聲檢查是產前護理的一個確立部分。通常來講會在中孕期進行常規超聲檢查¹，儘管提供早孕期常規超聲檢查越來越多，特別是在資源充足的中心。現代超聲技術的進展，包括高頻經陰道超聲，提高超聲分辨率的水平，可以仔細的評估和監測胎兒早期發育。

本指南的目的是為超聲工作者在實施或計劃實施常規或有指徵的早孕期胎兒超聲提供指導。“早孕期”是指妊娠的開始即確認胎兒有生機（亦即：子宮內出現妊娠囊並可見胚胎心臟活動）到妊娠的 13+6 周。在此時間段之後的超聲檢查不適用於本指南。在孕 10 周之前我們用“胚胎”，10 周之後我們稱之為“胎兒”，以反映這樣一個事實，10 周之後器官形成已經基本完成，更進一步的發育主要是胎兒的生長和器官的成熟^{2,3}。

【引言】

早孕期超聲檢查的目的是甚麼？

通常來說，胎兒超聲的主要目的是提供準確的信息，優化產前檢查，保障母親和胎兒盡可能最好的妊娠結果。在妊娠早期，確認胎兒生機，準確的判斷孕周，確定胎兒數目，如多胎妊娠確定絨毛膜性和羊膜性是非常重要的。在早孕期末，超聲還可以有機會去發現胎兒大體的異常，並在提供早孕期非整倍體篩查的醫療系統內，測量頸部透明層厚度 (NT)。然而，我們知道，許多胎兒結構異常會在妊娠後期形成，即使是最好的儀器和最有經驗的超聲專家也未必能在早孕期發現胎兒異常。

早孕期超聲檢查應該何時進行？

在缺乏任何臨床需要，病態症狀或特殊指徵條件下，沒有必要單單為確認妊娠是否在繼

續，提供常規早孕期超聲掃描。建議在 11 到 13+6 孕周提供早孕期超聲檢查，給我們提供機會達到上述目的，亦即：確認活性，準確的建立孕周，確定存活胎兒數目，如果需要，評估胎兒解剖結構及非整倍體的風險⁴⁻²⁰。在超聲檢查開始之前，要有醫生為孕婦 / 孕婦夫婦提供諮詢，告訴他們早孕期超聲的可能益處以及局限性。（良好做法要點）

早孕期超聲檢查應該由誰來操作？

進行常規產科超聲掃描的人應該具有孕期超聲診斷的專科訓練。（良好做法要點）

為使常規超聲檢查達到最優化的結果，建議進行早孕期超聲的個人應該符合以下條件：

- 1、已經完成了超聲診斷學及相關安全知識的培訓；
- 2、參加持續醫學教育活動；
- 3、已經建立了適當的轉診途徑處理髮現異常或疑似異常；
- 4、參加已經完善的質量控制體系²¹。

用甚麼樣的超聲儀器？

推薦使用的超聲儀器至少具有以下功能：

- 1、實時，灰階，2 維超聲；
- 2、有經腹部和陰道探頭；
- 3、可調節的聲能輸出及輸出顯示標準；
- 4、有凍結圖像和放大功能；
- 5、電子游標；
- 6、可以打印或儲存圖像；
- 7、經常性的維修和保養服務。

檢查應該如何記錄？

檢查報告應該以電子和 / 或紙張報告的形式被記錄下來（例子見附件），這樣的報告應該按照本地操作手冊在當地被保存，使孕婦和轉診機構可以獲得。（良好做法要點）

早孕期產前超聲安全嗎？

胎兒暴露於超聲的時間應該最小化，用最少的掃描時間和最低的輸出能量，應用 ALARA（合理獲得的同時盡量降低暴露劑量）原則獲得診斷信息。

許多國際性學術團體，包括 ISUOG（國際婦產科超聲學會），在運用 B 超和 M 超進行產前超聲方面已經形成共識，因聲輸出有限，在妊娠的所有階段都是安全的^{22,23}。但是，多普勒超聲，與更強大的能量輸出相關，因此有更大的潛在生物效應，特別是應用於一塊小的感興趣的區域^{24,25}。因此，多普勒檢查只能在有臨床指徵的情況下運用於早孕期。更多的信息可以在 ISUOG（國際婦產科學會）安全聲明上獲得²²。

若不能完全按照這些指南進行早孕期超聲檢查，應該怎麼辦？

這些指南代表了早孕期超聲的國際水準，但是必須考慮到當地的環境及醫療實踐的需要。如果檢查不能完全按照這些指南進行，建議最好記錄下不能完成的原因。在大多數情況下，重



復掃描是合適的，或者可以轉診給其他的醫療從業者。這個應該盡快進行，以減少患者不必要的焦慮以及最初檢查設想目標的相關延遲。（良好做法要點）

在多胎妊娠中應該怎麼做？

確定絨毛膜性和羊膜性在多胎妊娠的檢查和處理中是非常重要的。絨毛膜性應該在早孕期確定，那時的特徵是最可靠的。這些一旦確定，進一步的產前檢查，包括超聲檢查的時間和頻次，應該按照現有醫療資源和當地指南計劃好。（良好做法要點）

【檢查指南】

1. 評估早孕期胚胎活性

在這個指南中，孕齡被表述為停經或懷孕的時間，就是比受精時間長 14 天。胚胎發育超聲的可視化與 Carnegie 分期系統人類胚胎發育時間表緊密一致³。典型的胚胎大約在 1-2 毫米長時可以被超聲觀察到，並且以每天大約 1 毫米的速度增長。直到胚胎的 53 天（大約 12 毫米），當鑽石形狀的菱腦腔（未來的第四腦室）可見¹⁸，頭臀兩端才明顯。

確定活性

“活性”這個詞是指能獨立生活在子宮外的能力，嚴格來說，不能代表胚胎或早期胎兒生命。然而，這個詞已經成為超聲行業術語，意味著胚胎或胎兒心跳可見並意味著孕體是“活的”。胎兒活性，從超聲這個方面，習慣上是指確認胚胎在檢查時出現心臟活動。胚胎心臟活動在正常妊娠中最早可在妊娠的 37 天有記錄²⁹，就是當胚胎心管開始跳動的時間³⁰。心臟活動通常在胚胎測量 2 毫米及以上時明顯³¹，但是有大約 5%-10% 的 2 到 4 毫米的胚胎心臟活動不明顯^{32,33}。

子宮內妊娠的定義

子宮內妊娠囊的出現清晰地表明妊娠是在子宮內，但是妊娠囊的定義標準不明確。名詞例如“明顯空”的囊，“雙蛻膜環”或“假囊”不能準確的確認或者否認子宮內妊娠。最終靠主觀決定，因此，受超聲波操作者的個人經驗影響。對一個無症狀的病人，建議等待直到胚胎變得明顯，子宮內的“囊”確實是妊娠囊。（良好做法要點）

2. 期妊娠的測量

平均妊娠囊直徑（MSD）從末次月經第 35 天起被描述。平均妊娠囊直徑是指妊娠囊內充滿液體的空間三個正交測量的平均值³⁴。已有頭臀長（CRL）和平均妊娠囊直徑的參考標準，但是，當有胚胎的存在，頭臀長比平均妊娠囊直徑更為準確地估計孕周，因為平均妊娠囊直徑在孕齡估計方面有更大的變異^{35,36}。

3. 早孕期胎兒測量

哪些測量應該在早孕期進行？

頭臀長的測量應該通過經腹或經陰道獲得。首先應該獲得整個胚胎或胎兒的正中矢狀切面，理想的情況下應該是胚胎或胎兒成水平方向位於屏幕。圖像應該充分放大，充滿超聲屏幕

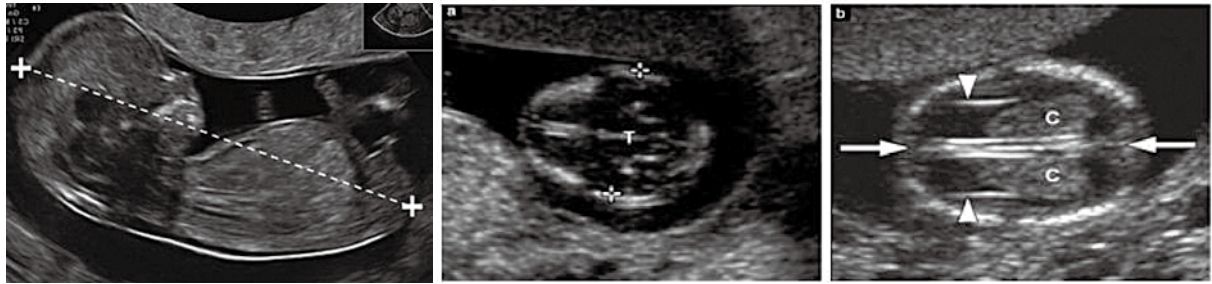


圖 1 在一個頭臀長為 60 毫米的胎兒（12+3 周）顯示頭臀長 (CRL) 測量技巧。注意頸部處於自然狀態。

圖 2 胎兒頭部。(a) 雙頂徑測量平面 (游標)。注意經過頭部、第三腦室正中和中線結構的真正軸向切面 (T 顯示第三腦室和丘腦)。在這個平面可以同時測量頭圍。(b) 正常脈絡叢 (C) 和中線大腦鑷和大脑間裂 (箭頭)。注意脈絡叢中部延伸到後腳外側緣。前腳外側壁以楔形箭頭指示。

的大部分寬度，這樣可以使測量線在頭和臀之間大約 90° 垂直於超聲聲束方向^{37,38}。電子線性游標應該在胎兒自然狀態時測量（不要太屈或太伸）。應該清楚地定義頭和臀的端點。小心應該避免包含結構比如卵黃囊。為保證胎兒不要屈，在胎兒的下巴和胸部之間應該有羊水（圖 1）。然而，這一點在早孕期（大約 6-9 周）胚胎處於典型的高度屈曲狀態是很難獲得的。在這種情況下，真正的測量代表頸 - 臀長度，但是仍然被稱作頭臀長。在非常早的孕周，通常不可能區分頭部和尾部而以測量的最大直徑取代。

雙頂徑 (BPD) 和頭圍 (HC) 的測量在胎兒頭的最大對稱軸平面，不應該被鄰近的結構或探頭的壓力扭曲。在 10 周左右，應該可以見到一些結構例如中線第三腦室，大腦間裂以及脈絡叢。直到 13 周，丘腦和第三腦室提供了很好的標記。確認正確的軸向方位，圖像中包含腦室的前腳和後枕葉，同時保持這個平面在小腦的平面之上^{1,38-41}。

對於雙頂徑測量，放置游標應該遵循用於製造標準量表的技術原則。顱骨外緣到內緣或外緣到外緣原則都有應用^{1,39,42,43}（圖 2）。

其他測量

雖然腹圍 (AC)，股骨長和大部分器官的標準量表可用，但是沒有理由把測量這些結構作為常規早孕期超聲的一部分。

4. 胎齡的評價

妊娠期婦女應該在 10-13+6 周提供早孕期準確的孕齡估算。(A 級推薦)

超聲評價胚胎 / 胎兒孕齡運用以下假定：

- 妊娠（孕齡）代表受精後 +14 天；
- 胚胎和胎兒大小與受孕（受精）時間一致；
- 結構測量正常大小；
- 測量技巧與參考標準量表符合；
- 測量值可信（測量者內和測量者之間）；
- 超聲儀器被正確校准。

準確的測定孕齡對於妊娠後續的適當隨訪是至關重要的，也是早孕期常規超聲的首要指徵。它為合適的評估胎兒後期的生長提供了有價值的信息，特別是適當的產科檢查和早產或過



期妊娠的管理^{44,45}。除了輔助生殖技術帶來的妊娠，受精的確切日期不能被精確確定，因此，用超聲確定妊娠的日期成爲建立孕周的最可靠方法^{39,46}。因此，推薦所有的妊娠期婦女在 10 到 13 周之間（10+0 到 13+6 周）進行早孕期超聲檢查以確定孕周和發現多胎妊娠⁴⁷。

在早孕期，很多生物參數與孕周緊密相關，但是頭臀長（CRL）在確定受精時間方面最爲精確，在 95% 的病例中相差不超過 5 天⁴⁸⁻⁵²。

對於比較早的孕周，當胎兒相對較小，測量誤差對孕周判斷會產生更爲顯著的效應。因此，判斷孕周最合適的時間是 8 到 13+6 周⁴⁸。（要點）

在 11 到 13+6 周，頭臀長和雙頂徑是孕周判定最常用的 2 個參數。很多作者發表了這些變量的標準量表。測量可以通過經腹或經陰道。單胎參數仍然有效並可以應用於多胎妊娠^{27,53}。表 1 有幾個已發表的標準量表。推薦應該盡量測量頭臀長除非已經超過 84 毫米。超過這個階段之後，可以用頭圍（HC），因爲它比雙頂徑（BPD）稍微精確一些⁴¹。（良好做法要點）

5. 評價胎兒解剖結構

中孕期“18-22 周”超聲掃描仍然是胎兒解剖評估的標準，無論是高危還是低危妊娠⁵⁴⁻⁵⁷。早孕期胎兒解剖評價及發現畸形最早在 20 世紀 80 年代後期和 90 年代早期隨著高性能的陰道探頭的出現而興起^{58,59}。11 到 13+6 周 NT 非整倍體篩查重新點燃了對早孕期解剖掃描的興趣（表 2）。已有的報道顯示優勢包括早期發現和排除許多主要的畸形，早期使高危孕婦放心，更早的遺傳學診斷和適當的時候早期終止妊娠。局限性包括需要受過訓練和有經驗的操作者，性價比不明確以及有些解剖結構和病理過程是後期發展形成（如胼胝體，左心發育不良），這使早期發現變得不可能並且會因爲一些表現的臨床意義並不明確而導致諮詢的困難。

頭部

顱骨骨化在 11 周後可以見到（圖 2a）。特別是在軸位和冠狀位瞭解骨化情況是很有幫助的。應該顯示顱骨沒有骨質的缺損（變形或破壞）。

11 到 13+6 周大腦區域以側腦室爲主導，看上去大並且在後角的 2/3 充滿了強回聲的脈絡叢（圖 2b）。大腦半球看起來對稱並且清楚地被大腦間裂和大腦鐮分開。大腦皮質很薄並且最

圖 1 早孕期（到 13+6）生物參數正常量表

文獻	測量結構	孕周範圍（周）	備註
Robinson & Fleming ⁵² (1975): quoted by Loughnaet al. ⁴¹ (2009)	頭臀長	9到13+6	被英國醫學超聲學會選用 ⁴¹
Hadlock et al. ⁸³ (1992)	頭臀長	5.0到18.0	
Daya ⁸⁴ (1993)	頭臀長	6.1到13.3	
Verburget et al. ⁴³ (2008)	頭臀長	6+2到15+0	包括雙頂徑，頭圍，腹圍，股骨，小腦
McLennan & Schluter ⁸⁵ (2008)	頭臀長	5到14	包括雙頂徑到14周
Hadlock et al. ⁸⁶ (1982)	雙頂徑	12到40	對於早期妊娠1982圖表比1984更準確
Altman & Chitty ³⁹ (1997): quoted by Loughnaet al. ⁴¹ (2009)	雙頂徑	12+6到35+4	被英國醫學超聲學會選用 ⁴¹
Verburbet et al. ⁴³ (2008)	雙頂徑	10到43	包括頭臀長，頭圍，腹圍，股骨，小腦

測量必須按照文獻描述的技巧，在實踐採用之前必須在當地人群中測試。

表 2. 11 到 13+6 周建議的解剖評價

器官 / 解剖區域	顯示和或正常？
頭部	顯示 顱骨 大腦鐮 充滿脈絡處的側腦室
頸部	正常表現 透明層厚度（需徵求知情同意並需要經過訓練認證的操作者）*者）
面部	眼睛有晶體* 鼻骨* 正常輪廓 / 下頷骨 完整唇部*
脊柱	椎體（縱切和軸向）* 完整的皮膚覆蓋*
胸部	肺葉對稱 無積液或包塊
心臟	心臟活動規律 四腔心對稱*
腹部	胃在左上1/4出現 膀胱* 腎臟*
腹壁	正常臍帶插入 沒有臍部缺損
肢體	四肢均有三個節段 手腳的位置正常*
胎盤	大小和質地
臍帶	三條血管*

好在腦的前部觀察，大的充滿液體的腦室，這一表現不應該被誤認為腦積水。在這個早期階段，一些腦的結構（如胼胝體，小腦）尚未充分發育不能做準確的評價。後顱窩顱內透明層可以在 11 到 13+6 周做評價，作為開放性神經管缺陷的篩查檢查，但是不能作為一個標準⁶³。在 11 到 13+6 周，可以嘗試去顯示雙眼的晶體，眶間距，面部輪廓包括鼻子，鼻骨和下頷骨，以及嘴和上唇的完整性^{28,64,65}（圖 3）。然而，當沒有明顯的畸形，即使未能在這個階段檢查胎兒臉部也不應該把進一步的檢查提前到早於中孕期掃描。

頸部

超聲評價 NT 是染色體異常篩查的一部分，將會在後面討論。應該注意頸部與軀乾的排列和辨別其他積液如水囊瘤和頸部淋巴囊腫^{28,65}。

脊柱

應該獲得縱切及軸向平面顯示正常脊柱的排列及完整性，以及嘗試顯示覆蓋的皮膚的完整性（圖 4）。然而，即使沒有看到明顯畸形，當沒有明顯的畸形，即使未能在這個階段檢查胎兒脊柱也不應該把進一步的檢查提前到早於中孕期掃描。特別需要注意正常表現的脊柱但雙頂徑小於第五百分位數⁶⁶。

胸部

胸部正常情況下包含肺組織，在超聲上是均勻回聲的，沒有胸腔積液或囊性或實性的包塊。應該評價膈肌完整性，注意胃和肝臟是否處於腹腔內的正常位置。

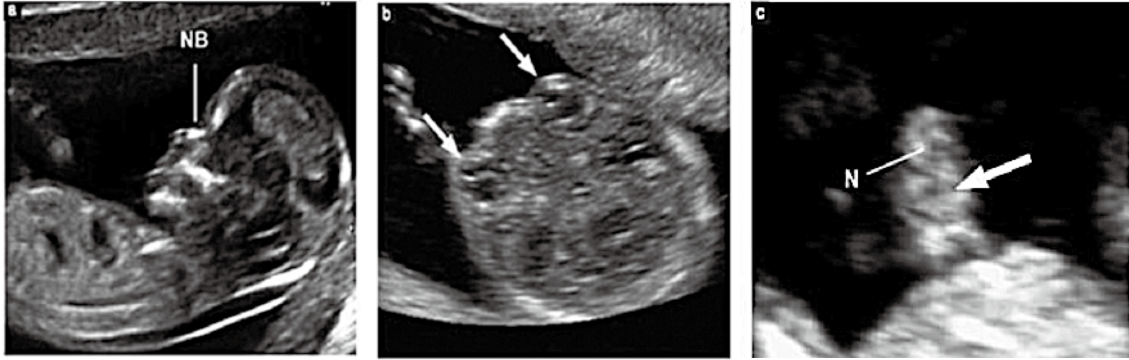


圖 3 胎兒面部。(a) 正常輪廓顯示鼻骨 (NB). 注意正常上頷骨和下頷骨的長度。(b) 正常眼睛可見球體和晶體 (箭頭)。(c) 13 周胎兒上唇完整以及兩唇之間的線 (箭頭)。鼻部詳細情況顯示有限 (N)。



圖 4 胎兒脊柱。正中切面頸部到骶部椎體的後方可見完整的皮膚 (短箭頭)。注意椎體顯示骨化, 但神經弓仍是軟骨, 是等回聲或低回聲。在頸部 (長箭頭) 椎體尚未完全骨化前, 軟骨原基呈低回聲是正常的。

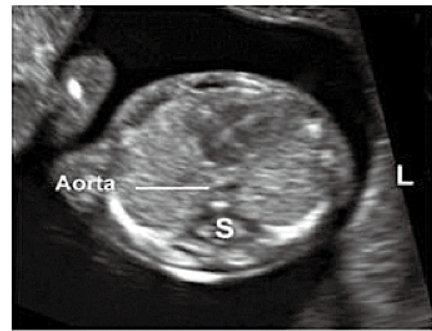


圖 5 在四腔心切面水平顯示胎兒胸腔的軸向截面, 心尖指向左 (L)。注意心房和心室在間隔 (箭頭) 對稱的兩邊。肺區域是均勻回聲和對稱的。主動脈在脊柱左側 (S)。

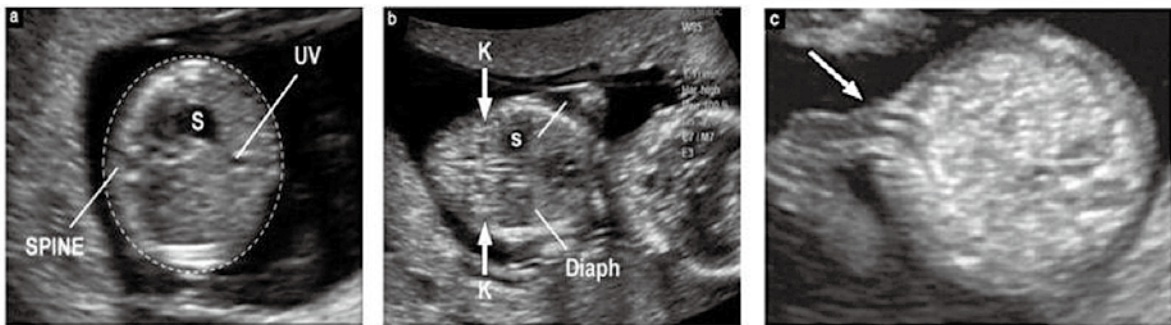


圖 6 胎兒腹部。腹部軸位水平顯示腹圍測量平面 (虛線), 顯示胃 (S) 和臍靜脈 (UV)。(b) 腹部冠狀面顯示腎盂中央呈低回聲 (K, 箭頭), 胃 (S) 和膈肌 (Diaph, 線)。(c) 臍帶插入 (箭頭)。注意兩條臍動脈是可見的。

- 可選結構。修正於 Fong et al.²⁸, McAuliffe et al.⁸⁷, Taipale et al.⁶⁰ and von Kaisenberg et al.⁸⁸

心臟

應該記錄心臟的正常位置, 正常位置的心臟在胸腔的左側 (左位心) (圖 5), 現有的研究顯示 11 到 13+6 周更多詳細的心臟解剖超聲評價是可行的^{67,68}, 但這不是常規超聲檢查的一部分。為安全原因, 多普勒不是常規超聲檢查的指證。

腹部內容物

11 到 13+6 周，胃和膀胱是腹腔內唯一低回聲液體結構（圖 6a 和 6b）。胃的位置在腹腔左側，與左位心一起輔助確認正常的內臟位置。應該注意到胎兒腎臟位置在脊柱兩側，豆形狀輕微強回聲結構伴有典型的低回聲腎盂（圖 6b）。12 孕周或之前，胎兒膀胱顯示為下腹部中低回聲圓形結構。

腹壁

12 周後正常的臍帶插入應該被記錄（圖 6c）。生理性臍疝應該出現最多到 11 周並且應該和臍疝和腹裂相區別^{28,65,69}。

肢體

11 到 13+6 周應該記錄上肢和下肢骨性部分的顯示和雙手和雙腳的正常位置。手的末端指骨可以在 11 周看見，特別是通過經陰道超聲（圖 7a）。

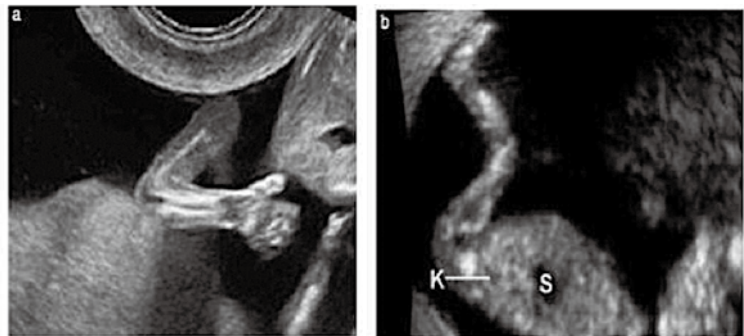


圖 7 胎兒四肢。(a) 正常臂部顯示手和手腕正常對齊。(b) 顯示正常的腿部，相對於小腿正常方向的足。也可見腎 (K) 和胃 (S)。

生殖器

評價生殖器和性別應該基於正中矢狀切面的生殖結節的方位，但是不能應用於臨床目的因為並不準確。

臍帶

應該注意臍帶血管數目，臍帶插入以及是否有臍帶囊腫。用彩色或能量多普勒簡短的評價膀胱旁區域有助於確認是否兩條臍動脈，但這不是常規評價的一部分。

3 維和 4 維超聲波的角色

3 維和 4 維超聲並不常規應用於早孕期胎兒解剖結構評價，因為分辨率和 2 維超聲相比不如 2 維。在專家手中，這些方法在評價畸形方面可能有所幫助，特別是表面的解剖異常。

染色體異常的評價

可以提供早孕期染色體異常的超聲篩查，取決於公共衛生政策，受訓的個人以及衛生資源的可用性。早孕期篩查應該包括 NT 測量^{71,72}。添加其他額外指標進一步改善篩查表現，包括游離或總絨毛膜促性腺激素 (hCG) 以及妊娠相關血漿蛋白 -A (PAPP-A)⁷³。如果條件適合，額外的非整倍體指標，包括鼻骨，三尖瓣返流，導管返流和其他，經過適當的培訓和認證可以根據受訓者個人情況添加^{74,76}。大多數的專家建議 NT 測量應該在 11-13+6 周，相對應的頭臀長是 45 到 84 毫米。選擇這段孕周是因為 NT 作為一個篩查試驗在這段時間進行最為合適而且胎兒大小允許我們診斷大部分胎兒畸形，因此可以對懷有異常胎兒的孕婦提供早期終止妊娠的



選擇⁷⁷。NT 的推廣需要幾大因素：包括適合的儀器設備，諮詢和管理，同時操作者需要專門的培訓以及持續的認證。更多的詳細資料可以從相關國家組織和慈善機構比如胎兒醫學基金會（www.fetalmedicine.com）獲得。然而，即使缺乏基於 NT 的篩查計劃，我們仍然推薦對妊娠胎兒進行頸後區域的量化評估，如果發現增厚，應該推薦給專家。

如何測量 NT

NT 測量用於篩查應該只限於受過訓練和認證的操作者。NT 可以通過經腹和經陰道的方法測量。胎兒應該處於自然的狀態，獲得胎兒的正中矢狀切面，圖像應該被放大以包括只有胎兒的頭部和上胸部。還有，應該區分羊膜和胎兒。胎兒面部的正中矢狀切面定義為前部顯示高回聲的鼻尖和矩形的顎，中間顯示透明的間腦以及後部顯示頸後的膜。如果切面不是恰好正中，鼻尖不會顯示並且會出現上頷骨前端正交的骨性延伸。超聲機器必須保證測量的精度到 0.1 毫米。標尺必須放置正確（線上 - 線上）以測量 NT 即頸後膜到脊柱頸段軟組織的最大距離（圖 8）。如果符合標準的測量超過 1 次，應記錄最大值並進行風險評估。多胎妊娠需要特別考慮絨毛膜性。



圖 8 頸後透明層厚度的超聲測量

如何培訓和 NT 測量的質量控制

一個可信賴和可重復的 NT 測量需要適當的培訓。操作人員的嚴格的審計以及由評價者提供有建設性的反饋，這在許多國家已經建立起來。對所有參加基於 NT 的篩查計劃的從業者來說這是非常有必要的。（良好做法要點）

7. 其他子宮內和子宮外的結構

應當評價胎盤回聲結構。明確異常的發現，比如包塊，單發或多發的囊性空間和大的絨毛膜下積液（大於 5 釐米），應該注意並隨訪。胎盤位置與宮頸的關係在這一階段並不太重要因為大部分都會遷移遠離宮頸內口⁷⁸。這一階段不應報告前置胎盤。

對於前次剖宮產的病人應該給與特別關注，她們容易發生疤痕妊娠或胎盤植入，伴隨重大併發症。對於這些病人，應該檢查膀胱和子宮峽部剖宮產疤痕之間的部分。對於可疑的病人，應該及時轉診給專家做進一步的評估和管理^{81,82}，雖然可能會在未來討論對於前次剖宮產病人的常規超聲檢查，目前證據不足支持包含這項檢查在常規檢查中。

婦科病理情況，包括良性和惡性，可能會在早孕期超聲檢查中發現。子宮形狀的異常，比如子宮縱膈和雙角子宮應該描述。附件應該注意有無異常和包塊。這些發現的相關性和處理已經超出了本指南的範圍。

胎兒影像學檢查

本文為國立兒童健康和人類發展協會、母胎醫學會、美國超聲協會、美國婦產科學會、美國放射學會、美國兒科放射學會關於胎兒影像研討會的執行摘要 [10]。

美國國立兒童健康和人類發展協會組織了一個研討會，來討論妊娠期進行超聲檢查和 MRI 檢查的適應症、何時進行檢查及檢查的頻率、討論檢查的成本效益以及未來的研究方向。該文章為研討會的執行摘要。

一、胎兒超聲

來自不同組織的關於產科超聲的指南明確強調超聲檢查有下列優點：準確判斷胎齡、胎兒數、心臟活動、胎盤位置以及主要的胎兒畸形。合理的使用超聲對胎兒是安全的（level A）；超聲檢查提高了胎兒生長異常和羊水異常的檢出（level B）。早孕期如果沒有進行超聲檢查的特異指證，進行超聲檢查理想的時間為妊娠 18-20 周，超聲檢查的利弊應該和所有的患者進行交代（level C）。

1.1. 早孕期超聲

早孕期超聲（14 周前）應該包括對子宮、附件以及子宮直腸窩的評估。應該報告孕囊的位置並且評估有無卵黃囊或胚胎，並報告頂臀長度（CRL）。還應該包括胎心、胎兒數，如果為雙胎或多胎妊娠還該報告絨毛膜的層數。

早孕期超聲可以用來計算預產期。與按照末次月經計算相比，早孕期超聲檢查更加準確。與中孕期超聲相比，早孕期超聲更加準確。

ACOG 推薦在 11 周到 13 周進行非整倍體的篩查。

1.2. 中孕期超聲檢查

參加研討會的專家同意所有的孕婦應該在 18 到 20 周接受一次常規的超聲檢查。內容包括核對預產期、評估胎兒的解剖結構、多胎妊娠、胎盤位置、宮頸長度等。如果存在異常或檢查項目沒有看清，可以在 2-4 周後重復進行超聲檢查。詳細的檢查項目見表 1。

表 1. 中孕期超聲檢查內容

- 1) 需要描述胎心、胎兒數、胎方位。
需要描述異常的胎心率和 / 或胎心節律。
多胎妊娠需要描述更多額外的信息：絨毛膜、羊膜、比較胎兒的大小、評估羊水量（增多、減少或正常）及胎兒性別。
- 2) 定性或半定量的評估羊水量。
- 3) 胎盤的位置，形態和宮頸內口的關係。如果技術允許應該描述臍帶附著於胎盤的位置。
- 4) 測量
需要測量雙頂徑、頭圍、腹圍及股骨幹長度。
- 5) 胎兒解剖結構的測量
 - (i) 頭、面及頸部：側腦室、脈絡叢、大腦鑷、透明隔腔、小腦、延髓池。對於特定年齡人群進行頸部皮褶厚度



測量對於評估非整倍體風險是有益的。

(ii) 胸部：四腔心平面、左室流出道、右室流出道。

(iii) 腹部：胃（是否存在、位置、大小），腎臟，膀胱，臍帶進入腹壁的位置，臍帶血管的數目。

(iv) 脊柱：頸椎、胸椎、腰椎、椎。

(v) 四肢：上肢及下肢。

(vi) 性別：多胎妊娠時或某些醫療需要時需報告胎兒性別。

6) 孕婦方面：子宮、附件，必要時看宮頸長度。

中孕期超聲軟指標的意義及處理

超聲中有許多與非整倍體尤其是 21 三體相關的軟指標。

脈絡叢囊腫：在中孕期有 0.3%-3.6% 的胎兒會出現脈絡膜囊腫，18 三體的胎兒中有 30%-50% 會出現，與 21 三體無相關性。但是許多大型研究和 meta 分析顯示如果單純的出現脈絡膜囊腫而沒有其它提示高危的標誌物時均沒有發現有 18 三體。因此，單純的脈絡膜囊腫可以不用後續的復查，它多數會自然消退。

心內強回聲灶（Echogenic intra-cardiac foci）：在 15%-30% 的 21 唐氏兒中可見，在整倍體的胎兒中發生率為 4%-7%。雖然在很多研究中發現與唐氏綜合症相關，但陽性似然比很低，意義不大。當出現心內強回聲灶時，應該同時進行其它非整倍體的篩查試驗或者對已做過的篩查進行復習審核。它與胎兒先天性心臟缺陷沒有相關性，不需要進行心臟超聲檢查或超聲隨診。

輕度的腎盂擴張（Mild renal pyelectasis）：定義為前後徑胎兒腎盂擴張超過 4mm，其在中孕期胎兒中出現的幾率為 0.6-4.5%。雖然通常為一種一過性的狀態，但它是腎臟發育疾病的和唐氏綜合症的軟指標。如果發現存在腎盂擴張，需要排除有無其它的結果異常，並且應該進行非整倍體的篩查。在 32 周需要進行超聲復查，如果 32 檢查超過 7mm，需要在生後進行再次檢查。

肱骨和股骨短：其定義為小於胎齡的第 5 百分位數，或者與雙頂徑的比值分別小於 0.91 和 0.89。唐氏綜合症的胎兒會出現肱骨和股骨短，但其對唐氏綜合症預測的陽性似然比低，不需要進行非整倍體的篩查。肱骨和股骨短還提示胎兒生長異常或骨發育不良。若出現股骨或肱骨短，需要在孕 32 周再次進行超聲檢查。

胎兒頸部皮膚厚度（Nuchal fold thickening）：與非整倍體高度相關。NT 厚的定義為在 15 到 20 周檢查時 $\geq 6\text{mm}$ 。NT 預測唐氏綜合症的陽性似然比為 11-18.6，敏感性為 40%-50%，特异性為 99%。同時 NT 還與先天性心臟病相關。

腸管強回聲（Echogenic bowel）：定義為在胎兒腸管出現如骨性的強回聲，其在中孕期的發生率為 0.4%-1.8%。腸管強回聲對唐氏綜合症的陽性預測似然比為 5.5-6.7，如果出現需要進行非整倍體的篩查。同時還與 FGR、CMV 感染、羊膜腔內出血、囊性纖維化和胃腸道梗阻相關。

鼻骨缺失或發育不全：鼻骨雖不是常規篩查的項目，但鼻骨缺失或發育不全是唐氏綜合症非常敏感的標誌物。一旦出現應進行非整倍體的檢查。

1.3. 特殊人群及特殊情況的超聲檢查

肥胖孕婦

對於肥胖孕婦可以在孕 12-16 周行經陰道超聲檢查可以提高對胎兒解剖的辨識。中孕期的

超聲可以比普通孕婦晚 2 周時間進行，一般在 20-22 周進行。

雙胎妊娠

雙胎妊娠超聲檢查見表 2。

前置胎盤

傳統的分類方法為四類：完全性前置胎盤；部分性前置胎盤；邊緣性前置胎盤和低置胎盤（low-lying placenta，胎盤邊緣距離宮頸內口小於 50px）。本次同意修改為兩大類即前置胎盤和低置胎盤。

如果為低置胎盤或前置胎盤，建議在 32 周復查超聲；如果 32 周復查仍為低置或前置胎盤，建議在 36 周再次進行復查。

表 2. 雙胎妊娠超聲檢查時間及內容

胎盤植入 胎盤植入超聲表現為子宮壁和胎盤間低回聲區消失、胎盤凸向膀胱後壁。超聲診斷胎盤植入的

指證	時間	內容
確定妊娠時間	早孕期	理想時間為 7-10 周測量 CRL
確定絨毛膜數	早孕期	準確
NT 評估	10-13 周	非整倍體、畸形及 TTTS 時會升高
解剖結構及胎盤評估	中孕期	最好在 18-20 周
隨診		
雙絨毛膜	24 周開始	簡單的雙絨毛膜雙胎可以每 4 週一次；對於雙胎差距超過 20%的需要增加檢查次數
單絨毛膜	16 周開始	每 2 周評估胎兒膀胱和羊水，每 4 周評估胎兒生長；必要時增加檢查次數
羊水量評估	必要時	最大羊水池深度 2-200px
多普勒	必要時	不常規推薦，除非有指證

敏感性為 77%，特異性為 96%，陽性預測值為 65%，陰性預測值為 98%。

羊水量 羊水過少定義為 AFI \leq 125px 或最大羊水池深度 $<$ 50px；羊水過多定義為 AFI \geq 600px 或最大羊水池深度 \geq 200px。

二、胎兒核磁共振

由有經驗的超聲醫師所做的超聲檢查是優於胎兒核磁共振檢查的。MRI 並不是通用的篩查方法，僅用於解決超聲檢查提出的特殊問題或應用在某些高危情況下。胎兒 MRI 最主要的研究集中在胎兒神經系統和有壓迫氣管可能的頸部腫塊上。具體指證包括但不限於：（1）腦室增寬（2）中線結構異常，如胼胝體發育異常（3）後顱窩異常（4）大腦皮質異常（5）家族性腦病的篩查如結節性硬化、胼胝體發育不全等。

MRI 檢查的時間

最好不在 18 周之前進行 MRI 檢查。推薦的檢查時間為 20-22 周，可以結合超聲的檢查結果進行比對。晚孕期是評估皮質發育和頸部腫物的最好時間。



MEMO

會議預告

1. 會議：海峽兩岸母胎醫學高峰論壇

時間：103 年 9 月 4 日至 103 年 9 月 7 日

地點：四川省成都市華西天使飯店

2. 會議：第四屆台灣母胎醫學國際研討會

時間：103 年 11 月 15 日

地點：彰化基督教醫院 12F 蘭大衛國際會議廳

3. 會議：第三次海峽兩岸母胎醫學學術會議暨福建省
第十四次圍產醫學學術會議

時間：2014 年 11 月 13-15 日

地點：福建省福州市西湖賓館

4. 會議：第三屆 (2014) 海峽兩岸母胎醫學高峰論壇

時間：103 年 12 月 20 日至 103 年 12 月 21 日

地點：林口長庚紀念醫院國際會議中心



『第九屆彰基國際基因體醫學研討會』、『第三屆澳亞醫學科學研究學會』、
『亞太婦產科醫學會超音波委員會研討會』、『第四屆台灣母胎醫學國際研討會』

9th International Symposium of Genomic Medicine 2014、3rd Symposium of Australasian College of
Medical Sciences and Research、Course for Obstetricians in Reproductive Genetics, AOFOG Reproductive
Ultrasound Committee、4th International Symposium of Maternal Fetal Medicine in Taiwan

Program:

Nov. 15 (Saturday)

Venue: 12F Dr. Landsborough Memorial Hall, Medical Education & Research Building, Changhua Christian
Hospital, Changhua, Taiwan

Time	
08:00~ 08:30	Registration
	Opening Remarks
08:30~08:40	<i>Shou-Jen Kuo, Superintendent, CCH, Taiwan</i> <i>Chin-San Liu, Vice-Superintendent, CCH, Taiwan</i>
Session 1:	
08:40 ~ 09:20	Mitochondrial dysfunction in sepsis <i>Singer Mervyn, MD, FRCP (UK)</i>
09:20~ 10:00	Mitochondrial function, biogenesis and morphology in cellular stress <i>Karl Johan Tronstad, MD, PhD (Norway)</i>
10:00~ 10:10	Group Photo
10:10~ 10:30	Coffee Break
Session 2:	
10:30~ 11:10	Metabolic remodeling in human health: investigation on the genetic and microenvironmental determinants <i>Rodrigue Rossignol, PhD (France)</i>
11:10~ 11:50	Regulation of inflammation and mitochondrial function in adipose tissue <i>Minho Shong, MD, PhD (Korea)</i>
11:50~ 12:00	Discussion
Session 3:	
10:30~11:10	Mapping quantitative metabolic traits to find genetic markers of cardiovascular diseases <i>Wen-Harn Pan, PhD (Taiwan)</i>
11:10~11:50	Brain- and heart- specific disruption of p32 gene in mice causes vacuolar degeneration in mid-brain and dilated cardiomyopathy <i>Dongchon Kang, MD, PhD (Japan)</i>
11:20~12:00	Discussion
12:00~13:30	Lunch
12:10~13:10	ACMSR Annual Meeting
12:30~13:30	Poster Section (14 F)
Session 4:	
13:30~ 14:10	Mitochondria and calcium signaling - a delicate balance between life and death <i>Michael R. Duchon, PhD (UK)</i>

Program:

Nov. 15 (Saturday)

Venue: 12F Dr. Landsborough Memorial Hall, Medical Education & Research Building, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan

Time	
14:10~ 14:50	Role of Brain Mitochondria in Premature Aging Syndrome <i>Takashi Yokota, PhD (Japan)</i>
14:50~ 15:30	Insightful investigation of mtDNA integrity in affected tissues of patients with mitochondrial disorders <i>Lee-Jun Wong, PhD (USA)</i>
15:30~15:50	Coffee Break
Session 5:	
13:30~14:00	Using oxidized low-density lipoprotein autoantibodies to predict restenosis after balloon angioplasty in patients with acute myocardial infarction. <i>Ching-Hui Huang, MD (Taiwan)</i>
14:00~14:30	Caveolin-1 provides palliation for adverse hepatic reactions in hypercholesterolemic rabbits. <i>Shih-Li Su, MD, PhD (Taiwan)</i>
14:30~15:00	
Session 6:	
15:50~16:30	Cyclophilin-A: a novel biomarker for untreated male essential hypertension <i>Chin-San Liu, MD, PhD (Taiwan)</i>
16:30~17:10	Polygenic risk for hypertriglyceridemia is attenuated in Japanese men with high fitness levels <i>Masashi Tanaka, MD, PhD (Japan)</i>
17:10~17:20	Closing Ceremony
17:20	教育學分簽退



Nov. 16 (Sunday)

Venue: 12F Dr. Landsborough Memorial Hall, Medical Education & Research Building, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan

Time	Speaker	Professional title	Subject
08:00~ 08:30	Registration		
08:30~ 09:00	Opening Remarks (Moderators: CCH Superintendent Kuo and CCH Vice Superintendent Liu) <i>Po-Jen Cheng President, Taiwan Mat Fetal Med Soc</i> <i>Kwok-Yin Leung Chairman, Reproductive Ultrasound Committee, AOFOG</i>		
Session 1: Keynote Presentation			
09:00-09:40	Stem Cell Biologist's Special Lecture (Moderator: Steven SW Shaw, MD, PhD) Early development of human fetal liver: division of labour or concerted action? <i>Rhodri E. Jones, PhD (Japan and UK)</i>		
09:40~ 10:20	Chief Editor's Special Lecture (Moderator: Chih-Ping Chen, MD) Communicating science in the new Millenium <i>John Kastelic, DVM, PhD (Canada)</i>		
10:00~ 10:10	Group Photo		
10:10~ 10:30	Coffee Break		
Session 2: Plenary Lecture			
10:30~ 11:10	Cytogenetics (Moderator: Jui-Der Liou, MD) Abnormalities in spontaneous abortions detected by G-banding and chromosomal microarray analysis (CMA) at a national reference laboratory. <i>Boris Bao-Tyan Wang, PhD (USA)</i>		
11:10~ 11:50	Molecular diagnosis (Moderator: Pao-Lin Kuo, MD) Lessons Learned from Experience of NGS-based Target Gene Analyses for Clinical Diagnosis of Mitochondrial Disorders <i>Lee-Jun Wong, PhD (USA)</i>		
11:50~ 12:00	Discussion (Moderators and Speakers)		
12:00~13:20	Lunch		
Session 3: AOFOG Special Lecture: Facing the New Era (Forewords by The-Hung Bui, MD)			
13:20~ 14:00	Prenatal Diagnosis: The Next Generation (Moderator: KY Leung, MD) <i>Mark I. Evans, MD (USA)</i>		
14:00~ 14:30	Non-invasive Prenatal Diagnosis and Testing (Modertor: Shuenn-Dyh Chang, MD) <i>Ming Chen, MD, PhD (Taiwan)</i>		
14:30~ 15:00	Debate and Discussion <i>Chaired by The-Hung Bui, MD (Sweden)</i>		
15:00~15:30	Coffee Break		
Session 4: AOFOG Special Lecture: The Current Gold Standard (Forewords by Ming Chen, MD, PhD)			
15:30~16:00	Updates of Down Syndrome Screening (Moderator: William Ching-Hua Hsiao, MD, PhD) <i>Kwok-Yin Leung, MD (Hong Kong)</i>		
16:00~16:30	Ultrasound for Genetic Syndromes (Moderator: Tai-Ho Hung, MD, PhD) <i>Jin-Chung Shih, MD, PhD (Taiwan)</i>		
16:30~17:00	Fetoscopic Laser Surgery (Moderator: Ming Chen, MD, PhD) <i>Yao-Lung Chang, MD (Taiwan)</i>		
17:00~17:10	Closing Ceremony		
17:10~17:30	Adjourn 教育學分簽退		

第三屆(2014)海峽兩岸母胎醫學高峰論壇
3rd Cross Strait Forum for Maternal Fetal Medicine

20-21 December 2014

地點-林口長庚醫院國際會議中心

2014年12月20日(星期六)

Time	Topic	Speakers
08:30	Registration 報到	
08:45	Opening Remarks 大會貴賓致詞	
	Keynote Speech 特別演講 座長：張廷彰 鄭博仁	
09:00-09:45	妊娠合併糖尿病新進展	北京大學第一醫院 楊慧霞教授
09:45-10:30	產後出血與產科安全	上海第一婦嬰醫院 段濤教授
10:30-11:00	Coffee Break	
Section I	Prevention of pregnancy loss 流早產防治 座長：楊慧霞 段濤	
11:00-11:30	緊急宮頸環紮術	中山大學孫逸仙紀念醫院 張建平
11:30-12:00	抗凝血劑在重複性流早產的角色	彰化基督教醫院基因醫學部 陳明
12:00-12:30	胎膜早破的處理時機	中山醫科大學附屬第一醫院 王子蓮
12:30-13:30	午餐 (B1 自行用餐)	
Section II	High Risk Pregnancies 高危險妊娠 座長：孫路明 陳倩	
13:30-14:00	剖宮產子宮肌瘤處理	浙江大學醫學院附屬婦產科醫院 賀晶
14:00-14:30	單絨毛膜雙胎之產前處置	林口長庚醫院婦產部 詹耀龍
14:30-15:00	妊娠糖尿病的篩查比較	臺北長庚醫院婦產科 洪泰和
15:00-15:20	Coffee break	
Section III	Prenatal Screening and Diagnosis 產前篩檢與診斷 座長：賀晶 洪泰和	
15:20-15:50	胎兒醫學的實踐--來自上海市第一婦嬰保健院的經驗	上海第一婦嬰醫院 孫路明
15:50-16:20	胎兒 B 超檢查的軟指標評價	北京大學第一醫院 陳倩
16:20-16:50	早孕期篩查之後的基因晶片檢測	臺北市立聯合醫院婦幼院區 蕭慶華
16:50-17:00	Closing Remarks	



第三屆(2014)海峽兩岸母胎醫學高峰論壇
3rd Cross Strait Forum for Maternal Fetal Medicine
20-21 December 2014
地點-林口長庚醫院國際會議中心
2014年12月21日(星期日)

Time	Topic	Speakers
08:30	Registration 報到	
	Keynote Speech 特別演講 座長：陳明 蕭慶華	
09:00-09:30	中國大陸地區產科服務的發展、現狀及有關政策解析	中國衛生部人才中心對外合作處 方地春
09:30-10:00	無創產前檢測的應用及陷阱	新加坡 KK 婦女和兒童醫院婦產科 楊秀雄教授
10:00-10:30	降低非高危險妊娠剖腹產率	香港中文大學婦產科 梁德楊教授
10:30-11:00	Coffee break	
	Section IV Intra-partum assistant delivery 產程助產 座長：鄭劍蘭 周明明	
11:00-11:30	多元友善生產模式－台灣的展望	林口長庚醫院婦產部 鄭博仁
11:30-12:00	數位化分娩在產程中的應用	南方醫科大學南方醫院 鐘梅
12:00-12:30	自由體位糾正胎位異常	南方醫科大學南方醫院 姚凌毅
12:30-13:30	Lunch 午餐 (B1 自行用餐)	
	Section V Obstetric emergency 產科急重症 座長：鄭博仁 鐘梅	
13:30-14:00	胎盤異常的診治	廈門大學附屬成功醫院 鄭劍蘭
14:00-14:30	產科急重症搶救	台中榮總婦產部 周明明
14:30-15:00	子癇前期抗高血壓及硫酸鎂的藥物應用 HELP 綜合症	北京大學第三醫院 楊孜
15:00-15:20	Coffee break	
	Section VI Postpartum health promotion 產後健康促進 座長：楊孜 姚凌毅	
15:20-15:50	妊娠和分娩對盆底結構的損傷及防治	廣州醫學院第一附屬醫院婦產科 張曉薇
15:50-16:20	產後抑郁與心理健康	首都醫科大學附屬北京婦產醫院 丁輝
16:20-16:50	產後泌尿障礙的處置	林口長庚醫院婦產部 盧佳序
16:50-17:00	Closing Remarks	

台灣母胎醫學會會員名冊

會員編號	姓名	服務單位
001	鄭博仁	林口長庚醫院婦產部
002	陳明	彰化基督教醫院
003	蕭慶華	臺北市立聯合醫院和平婦幼分院
004	謝燦堂	台北長庚醫院婦產科
005	陳持平	馬偕醫院
006	徐振傑	台北長庚醫院婦產科, 長庚大學
007	周明明	台中榮總婦產部
008	洪泰和	台北長庚醫院婦產科
009	卓福男	高雄榮總婦產部
010	詹耀龍	林口長庚醫院婦產部
011	徐金源	秉坤婦幼醫院
012	曾英智	新竹國泰醫院
013	謝景璋	台北長庚醫院婦產科
014	張紅淇	宏其婦幼醫院
015	黃貴帥	三軍總醫院婦產部染色體檢驗中心
016	羅良明	台北長庚醫院婦產科
017	謝聰哲	彰化基督教醫院
018	李文車	埔基醫療財團法人, 埔里基督教醫院
019	張舜智	林口長庚醫院婦產部
020	詹景全	臺北市立聯合醫院忠孝院區
021	何銘	中國醫藥大學附設醫院婦產部
022	吳孟興	成大醫院婦產部
023	王子豪	林口長庚醫院婦產部
024	江其鑫	基隆長庚醫院婦產科
025	陳志堯	台北榮總醫院婦產部
026	楊誠嘉	財團法人天主教聖保祿修女會醫院
027	林坤沂	彰濱秀傳醫院
028	王培中	嘉義基督教醫院
029	許貴程	彰化基督教醫院婦產部
030	魏佑吉	花蓮慈濟醫院
031	林珮瑩	台安醫院
032	蔡慶璋	高雄長庚醫院婦產部
033	洪秉坤	秉坤婦幼醫院



034	陳國瑚	台北慈濟醫院婦產部
035	曾振志	台中榮總婦產部
036	鄭碧華	高雄長庚醫院婦產科
037	蘇河仰	三軍總醫院
038	曹健民	東元綜合醫院婦產部
039	蕭啟信	台北長庚醫院婦產科
040	羅崇晉	台北長庚醫院婦產科
041	張裕	高雄醫學大學附設醫院
042	闕河晏	林口長庚醫院婦產部
043	蕭勝文	林口長庚醫院婦產部
044	王兆寧	台灣拜耳醫學學術處
045	彭秀慧	桃園長庚醫院婦產科
046	劉競明	嘉義長庚醫院婦產部
047	陳光昭	台北長庚醫院婦產科
048	王漢州	宏其婦幼醫院
049	康琳	成大醫院婦產部
050	黃尚玉	林口長庚醫院婦產部
051	張嘉琳	林口長庚醫院婦產部
052	魏琦峰	汐止國泰醫院
053	周天給	天給婦產科診所
054	歐家佑	高雄長庚醫院婦產科
055	宋俊宏	宋俊宏婦幼醫院
056	黃光大	新莊惠欣婦產科小兒科診所
057	曾智文	嘉義長庚醫院婦產科
058	朱麗靜	嘉義長庚醫院婦產科
059	王晟鑛	嘉義長庚醫院婦產科
060	李中遠	嘉義長庚醫院婦產科
061	林克臻	林克臻婦產科診所
062	張錫安	錫安婦產科內科診所
063	方鴻明	觀光醫療華人旅遊醫院
064	謝志亨	秉坤婦幼醫院
065	許廣鑛	秉坤婦幼醫院
066	鄭弘斌	秉坤婦幼醫院
067	溫莉莉	台北榮總
068	謝貫仁	臺北市立聯合醫院 中興院區
069	吳華席	台北榮總婦產部
070	阮良圖	欣幼婦產科診所

071	吳祚履	婦茂婦幼診所
072	潘傳健	陽明大學附設醫院, 吳鳳昕婦產科
073	黃煥文	泰生婦產科
074	李隆乾	臺北市立聯合醫院 陽明院區婦產科
075	周佩宜	國立成功大學附設醫院婦產部
076	朱繼璋	台北市聯合醫院陽明院區
077	王毓淇	三軍總醫院婦產部
078	蕭森元	蕭森元婦產科診所
079	吳家榮	陳鴻基婦幼診所
080	白進發	順安醫院
081	林燕青	林燕青婦產科診所
082	李茂宏	新北市立聯合醫院
083	林姿吟	臺北市立聯合醫院和平婦幼院區
084	蔡述正	屏東市安和醫院婦產科
085	王樂明	萬芳醫院
086	林正權	林正權婦產科診所
087	羅英憲	賀生婦產科診所
088	黃詩穎	基隆長庚婦產科
089	林芝卉	基隆長庚婦產科
090	謝佳琳	台北長庚醫院婦產科
091	沈國壽	為恭紀念醫院
092	高川琪	
093	陳征宇	朱僑光婦產科
094	鄭志堅	汐止國泰醫院, 內湖國泰
095	王亮凱	馬偕紀念醫院
096	謝麗萍	謝麗萍婦產科診所
097	林菁卿	宏其婦幼醫院
098	陳杰盛	宏其婦幼醫院
099	胡中和	宏其婦幼醫院
100	許耀仁	台北慈濟醫院婦產部
101	陳振昇	新營 佑生婦產科
102	李俊逸	三軍總醫院
103	楊政達	嘉義基督教醫院
104	許明正	許明正婦產科診所
105	吳劭穎	臺北市立聯合醫院和平婦幼院區
106	徐先榮	草屯佑民醫院
107	毛士鵬	李木生婦產科



108	洪國淵	周肇銘婦產科診所
109	陳菁徽	台北醫學大學附設醫院婦產部
110	張溥鴻	林新醫療社團法人林新醫院
111	李如悅	高雄榮民總醫院婦產部
112	歐陽麗華	臺北市立聯合醫院陽明院區
113	黃禮偉	臺北市立聯合醫院婦幼院區婦產科
114	林儀文	林儀文婦產科診所
115	江正傑	江婦產科診所
116	陳薇旭	佑民醫院
117	鄭振明	臺北市立聯合醫院
118	莊曉婷	婦兒安診所
119	郭昱伶	高雄醫學大學附設中和紀念醫院婦產部
120	戴維琛	財團法人天主教聖保祿修女會醫院
121	李雄	財團法人天主教聖保祿修女會醫院
122	陳威志	台中榮民總醫院
123	劉文獻	張甫行婦產科診所
124	陳雅芳	台中榮民總醫院
125	陳三農	高雄榮民總醫院
126	潘景賓	宏其婦幼醫院
127	游崇仁	宏其婦幼醫院
128	唐雲龍	宏其婦幼醫院
129	楊識弘	宏其婦幼醫院
130	陳榮元	為恭紀念醫院
131	柯柏均	台北市立萬芳醫院
132	楊中翰	新莊 榜生婦產科診所
133	柯秋松	基隆市 王孫斌婦產科
134	鄧振枝	漢銘醫院
135	鄭希彥	中國醫藥大學北港附設醫院婦產科
136	何信頤	東和婦產科診所
137	梁瑞祺	屏東市優生婦產科醫院
138	賴瑞益	佑民醫院
139	郭敏哲	樹林 惠生婦產科
140	楊漢銘	漢銘醫院
141	吳曉舟	惠生婦產科診所
142	魏添勇	童綜合醫院
143	林佩萱	彰化基督教醫院
144	王晴輝	新惠生醫院

145	陳惠瑩	台中市台安醫院
146	林燕宜	彰基二林分院
147	陳冠廷	彰化基督教醫院
148	林孝祖	彰化基督教醫院
149	陳繼征	虎尾婦安婦產科診所
150	張烜儒	台中市台安醫院
151	陳加祥	彰基二林分院
152	李世權	彰基鹿基分院
153	賴重光	台安醫院
154	陳光發	漢銘醫院
155	黃斯哲	台安醫院
156	謝元杰	成美醫院
157	李建忠	台中市美村婦產科
158	劉斌	沙鹿 光田醫院
159	陳昭雯	博元婦產科
160	蔡鋒博	博元婦產科
161	何文光	台南市立安南醫院
162	許福地	財團法人天主教聖保祿修女會醫院
163	陳淑湘	汐止吳婦產科
164	陳燕輝	吳昆哲婦產小兒科醫院
165	李裕清	重光醫院
166	李佳玢	馬偕紀念醫院
167	謝欣志	樂寶兒婦幼診所
168	許逸欣	樂寶兒婦幼診所
169	黃煌洲	新莊惠欣婦產科小兒科診所
170	徐樂行	徐文良婦產科
171	饒玫珊	徐文良婦產科
172	葉長青	台北榮民總醫院 婦產部
173	陳思銘	台安醫院
174	黃莉佳	美村婦產科
175	黃婉容	臺北市立聯合醫院 和平婦幼院區
176	周翰生	臺北市立聯合醫院仁愛院區
177	溫景霖	署立台中醫院婦產科
178	盧念先	台安醫院婦產部
179	陳子和	彰化基督教醫院婦產部
180	侯小麒	天主教若瑟醫院
181	劉孟哲	安欣婦產科診所



182	謝昌志	柯瑞祥婦產科醫院
183	劉仁杰	署立台中醫院婦產科
184	陳震宇	台北馬偕紀念醫院
185	吳瓊惠	東元醫院
186	吳振銘	德謙醫院
187	尹長生	中國醫藥大學附設醫院台北分院
188	蔡佩穎	成大醫院婦產部
189	陳財泉	林新醫院婦產科
190	廖長州	廖長州婦產科
191	鍾明宗	三軍總醫院松山分院婦產科
192	李俊儀	宥生婦產科
193	潘俊亨	潘俊亨婦產科診所
194	段志憲	段志憲婦產科
195	陳明壽	陳明壽家醫科診所
196	陳芳怡	台安醫院
197	李裕祥	台北慈濟醫院
198	祝靖平	樂生婦幼醫院
199	邱惠瑩	秀傳紀念醫院
200	潘以如	秀傳紀念醫院
201	陳國嶸	陳國嶸診所
202	許漢釗	羅東博愛醫院
203	黃昭彰	黃昭彰婦產科診所
204	賴錫鉅	陳鴻基婦幼診所
205	黃誠勤	秀傳紀念醫院
206	張德鵬	秀傳紀念醫院
207	張江麗慧	康婕婦產科診所
208	石光興	振興醫院
209	柯助伊	柯助伊婦產科診所
210	鄭忠政	榜生婦產科診所
211	曾仁宇	台北榮總婦產部
212	彭韻琴	愛慈婦產科診所
213	王立文	
214	錢紫貴	惠欣婦產科
215	周靜玉	新竹國泰醫院
216	李悅源	台中慈濟醫院
217	吳琬如	三軍總醫院松山分院婦產科
218	楊濬光	台北慈濟醫院

219	陳世隆	臺北市立聯合醫院(中興院區)婦產科
220	林鎮國	國軍桃園總醫院婦產科
221	張炯心	成大醫院婦產部
222	王耀德	合泰婦產小兒聯合診所
223	林聖凱	林聖凱婦幼診所
224	陳文斌	新竹國泰醫院
225	張鴻耀	屏東安泰醫院
226	陳瑞華	四季台安醫院
227	詹文宗	玉里榮民醫院婦產科
228	郭鐘海	恩主公醫院
229	張宗閔	高雄榮總婦產科
230	尤三立	臺安醫院
231	蔡佳璋	蔡佳璋婦幼聯合診所
232	郭文齋	台北市立聯合醫院中興院區
233	咎舜華	台北市立聯合醫院中興院區
234	王榮堂	快樂診所
235	李木生	李木生婦產科
236	林依德	萬芳醫院婦產部
237	黃東曙	博生婦產科診所
238	陳紀羚	高雄生安婦產小兒科醫院
239	張榮州	張榮州婦產科
240	許天綸	生安婦產小兒科醫院
241	阮正雄	童綜合醫院婦產科
242	謝宗穎	柳營奇美醫院婦產部
243	王文中	大里仁愛醫院
244	郭宗男	郭宗男婦產科診所
245	林啟康	三軍總醫院松山分院
246	李耀泰	台南郭綜合醫院
247	劉文雄	高雄榮民總醫院
248	張嘉珮	台北榮民總醫院 婦產部
249	古芬蘭	台北榮民總醫院 婦產部
250	吳濬明	宥生婦產科
251	謝秉勳	新泰宜婦幼醫院
252	張燕後	台北榮民總醫院 婦產部
253	李鴻清	吉星診所
254	陳忠義	李茂盛婦產科副院長
255	吳國昇	新亞東婦產科醫院



256	吳成玄	彰化基督教醫院
257	王彥筑	彰化基督教醫院
258	陳麗琴	彰化市成美醫院
259	何思瑩	杏慈婦產科診所
260	劉世明	台中澄清醫院平等院區
261	莊弘	台中澄清醫院中港院區
262	陳志宏	大新婦產科診所
263	康鳳婉	童綜合醫院
264	陳爵文	新亞東婦產科醫院
265	洪洵甄	中國醫藥大學附設醫院婦產部
266	張慧怡	中國醫藥大學附設醫院婦產部
267	凌大維	林聖凱婦產科
268	郭宗正	台南郭綜合醫院
269	嚴國棟	蔡禧、嚴國棟婦產科診所
270	許維倫	安馨婦產科
271	周佳謙	台大醫院婦產部
272	高聖博	花蓮慈濟醫院婦產部
273	蕭桂煜	台北市立中山醫院
274	陳諶如	佳生婦產科
275	王清輝	鄭婦產科診所
276	薛雅蓮	永和耕莘醫院
277	陳怡伶	台北慈濟醫院
278	蔡岳儒	雙和醫院
279	徐嘉宏	轉任中
280	張尚哲	台北市立中山醫院、臺安醫院
281	蘇國銘	三軍總醫院婦產部、連江縣立醫院
282	郭保麟	成大醫學院婦產部
283	黃建勳	桃園醫院
284	鍾明勳	康乃心婦產科診所
285	鍾國騰	國軍高雄總醫院岡山分院
286	方嘉宏	佳欣婦幼醫院
287	李俊德	嘉義基督教醫院
288	呂政忠	禾安婦幼診所
289	楊偉琪	林錦義婦產科
290	沈靜茹	高雄醫學院附設中和紀念醫院
291	李海翔	天主教聖功醫院
292	蘇俊維	中國醫藥大學附設醫院

293	張瑋珊	高雄榮總
294	方詩雯	嘉義長庚醫院婦產部
295	鄭欣欣	高雄長庚婦產部
296	吳昆哲	吳昆哲婦產小兒科醫院
297	李正風	安心婦產科
298	羅中艾	婦兒安診所
299	陳慧菁	陳慧菁婦產科診所
300	葉海健	天主教耕莘醫院
301	姜禮盟	北京寶身婦產醫院
302	施俊宇	天主教耕莘醫院
303	徐英倫	天主教耕莘醫院
304	鄭淑貞	安生醫院
305	呂桂琴	春暉醫院
306	呂彥鋒	高雄榮總
307	許德耀	高雄長庚醫院婦產部
308	陳怡斌	林口長庚中醫婦科
309	藍斐華	秉坤婦幼醫院
310	沙立	台南新樓總院婦產部
311	董宇紅	衛生福利部台北醫院婦產部
312	張明仁	康婕婦產科診所
313	林秀玲	江昌雲婦產科
314	陳宜雍	馬偕醫院婦產部
315	蔡文枝	博仁醫院婦產部
316	林政君	高雄市健新醫院婦產部
317	莊其穆	臺北榮民總醫院婦女醫學部
318	陳昌平	陳昌平婦產科診所
319	陳聰富	阮綜合醫院
320	曾翌捷	旗山醫院
321	林欣穎	高雄市蕙馨醫院
322	李俊卿	天主教仁慈醫院婦產科
323	區慶建	台北醫學大學附設醫院婦產部
324	鄭欣宜	台北榮總婦產部
325	李信和	衛福部桃園醫院
326	江盛	台東馬偕醫院