

# 母胎健康



母胎醫學新進展秋季刊

Maternal Fetal Health Watch

Volume 3, September 2014

Recent progress in maternal-fetal medicine

www.tmfms.org.tw

## 立場

認識新式產程降低剖腹產率 ..... 2

台灣母胎醫學會

## 理事長筆記

全球母胎醫學最新動態 ..... 4

鄭博仁

## 新境界

談非侵入性產前檢測的最新進展 ..... 6

陳明

染色體基因晶片在臨床遺傳學診斷的應用 ..... 7

王子豪

兼具精緻與效率的新世代產檢流程 ..... 8

陳志堯

## 現場

關關難過 關關過—成功救治羊水栓塞經驗分享 ..... 10

卓福男

## 臨床思路

小下巴超音波診斷臨床路徑 ..... 12

台灣母胎醫學會

## 國際會議

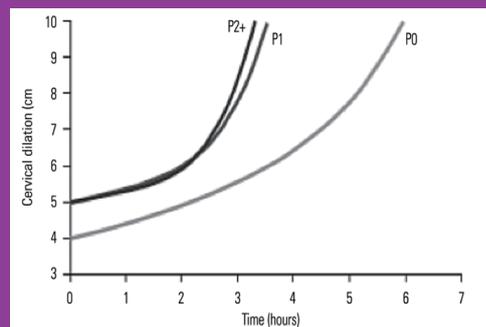
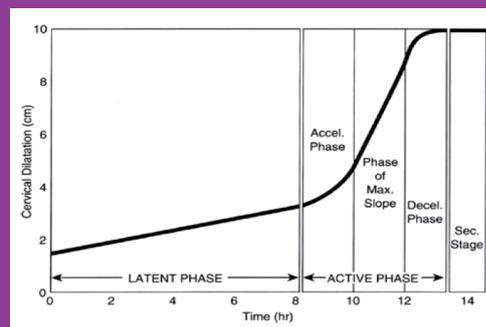
第十三屆世界母胎學會議 ..... 13

蕭慶華

## 趨勢

友善，多元，溫柔：共築台灣母胎健康環境 ..... 14

台灣母胎醫學會



台灣



母胎醫學會

Taiwan Maternal Fetal Medicine Society

理事長：鄭博仁  
秘書長：蕭慶華  
備任理事長：陳明  
常務理事：周明明 洪泰和 卓福男 詹耀龍 徐金源 曾英智  
理事：詹景全 何銘 王子豪 陳志堯 楊誠嘉 林坤沂 王培中 許貴程 魏佑吉 林珮瑩  
曹健民 蔡慶璋 康琳  
監事長：謝景璋  
監事：黃貴帥 羅良明 李文車 張舜智 江其鑫 胡中和  
副秘書長：鄭碧華 蕭勝文 黃尚玉 周靜玉  
秘書：唐語藥  
出版所：台灣母胎醫學會  
地址：桃園縣 33305 龜山鄉復興街五號 林口長庚紀念醫院兒童大樓 B2 婦產部辦公室  
電話：03-3281200 / 8974  
網址：http://e-young.fetalmedicine.org.tw/drupal722/  
e-mail：tmfms@outlook.com

## 認識新式產程降低剖腹產率



2014年3月美國最知名 Green Journal 及 AJOG 同時發表美國婦產科醫學會及美國母胎醫學會第 1 號產科臨床共識“安全預防初次剖腹產”，正式公布人類新式產程。本文由美國奧瑞岡大學婦女健康學院院長及婦產科主任 Aaron B. Caughey 執筆。台灣母胎醫學會特邀 Aaron 教授於 2014 年 12 月 20-21 日：作特別演講，將此一新指南介紹給台灣同道，並分享美國實務與作法。

**美**國國家兒童健康和人類發育研究所 (NICHD)、美國母胎醫學會 (SMFM) 和美國婦產科醫師協會 (ACOG) 聯合推薦使用新的產程進展標準來管理產程。台灣母胎醫學會也積極倡導在產科臨床工作中推廣使用正常產程和產程異常的新標準。

幾十年來，產科醫師通常使用 Friedman 於 1954 年提出的產程圖來協助分娩管理。幾十年過去了，最近一些反映自然產程變化的循證醫學研究結果陸續發表，一致的結論是 Friedman 產程圖已經不適合當今的產科臨床，建議廢棄。

分娩 (labor) 是指規律性子宮收縮導致宮頸容受、宮口進行性擴張，伴隨胎兒的下降及娩出。“異常分娩 (Abnormal labor)”、“難產 (dystocia)”以及“滯產 (failure to progress)”用於描述產程異常的情況，是臨床常用的描述但不太準確。現在，越來越多的專家，包括《威廉產科學》(第 23 版)，均建議將產程異常最好描述為“產程延長 (protraction disorders, 即低於正常進度)”或“產程停滯 (arrest disorders, 即進展完全停止)”。正常分娩的評判面臨 3 個問題：(1) 臨產時間的確定；(2) 衡量產程進展是否正常的標準；(3) 影響分娩進程的三大因素 (產力、產道、胎兒) 的評估。

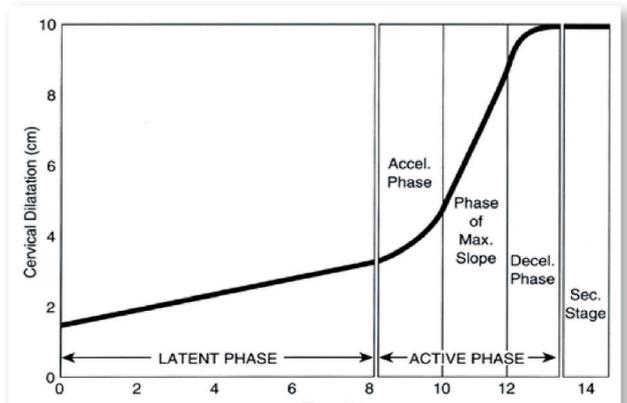
### 一、正常分娩的 3 個階段

- 1. 第一產程：**自規律宮縮開始至宮口開全 (10cm)。由於整個妊娠期有間歇性和不規則的正常子宮收縮，而產程初期規律宮縮較輕微、稀發，故確定規律宮縮起始的準確時間非常困難，也就是說臨產的時間很難確定。第一產程包括潛伏期和活躍期。潛伏期以宮口緩慢開張為特徵，而活躍期以宮口快速開大為特徵 (每小時至少擴張 1cm)。
- 2. 第二產程：**宮口開全後至胎兒娩出 (國外有不少產科機構將第二產程又分為被動期和活躍期)。
- 3. 第三產程：**胎兒娩出後至胎盤娩出。

20 世紀 50 年代中期，Friedman 通過評估紐約 Sloane 醫院收治的 500 例初產婦產程數據而建立了正常分娩進展的標準以及分娩曲線，其分娩曲線被稱為 Friedman 產程圖或產程標準。Friedman 產程圖有 3 個要點：(1) 第一產程潛伏期至活躍期的拐點大約

位於宮口擴張 3~4cm 時；(2) 活躍期時正常宮口擴張的最低速度：初產婦為 1.2cm/h，經產婦為 1.5cm/h；(3) 第二產程延長的診斷分別為初產婦  $\geq 3h$  和經產婦  $\geq 1h$ 。

幾十年來，該標準被用於評估和管理產婦的分娩進程發揮了一定作用。然而，在產科和麻醉實踐中發現，隨著人類社會的發展，婚育年齡推遲、孕婦體質量增加、胎兒體質量增大，導致分娩的自然過程發生了變化；按 Friedman 產程標準管理產程，大量增加了產科干預如人工破膜、硬脊膜外阻滯、縮宮素的廣泛使用和器械助產的濫用等。因此，越來越多的學者對此提出了質疑：Friedman 產程標準是否還適用於當今的孕產婦並指導產程管理？近年來，幾項旨在建立當今孕



傳統的 Friedman 產程圖

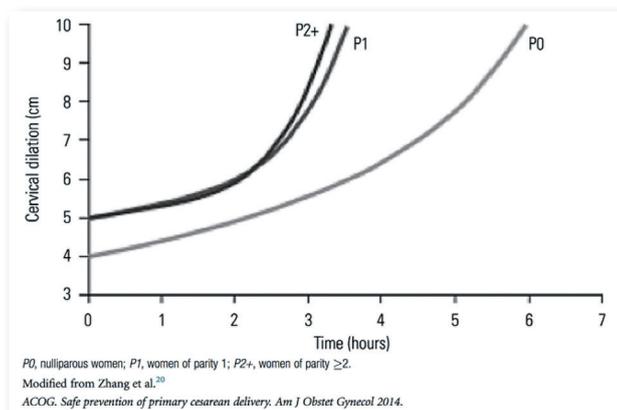
產婦分娩曲線的大樣本量研究結果陸續發佈，推出了反映當今孕產婦正常分娩進展的新標準，新式產程，或稱為新閾值。

## 二、第一產程的研究

Zhang 等通過 1 個安全分娩協作組獲得了 62415 例產婦正常分娩的數據，這些數據是回顧性分析美國 19 個醫療中心的電子病歷，條件為單胎頭位、自發性臨產、順產、母兒結局良好。Zhang 等創建的新產程標準與 Friedman 產程標準比較，有以下變化：(1) 新產程標準表現出潛伏期、活躍期及潛伏期進入活躍期的典型模式，宮頸擴張曲線呈逐漸上升，平滑緩慢。50% 以上的產婦宮口擴張至 5~6cm 前，擴張速度並未達到 1.2cm/h；(2) 活躍期宮口急劇擴張的起始點（拐點）常常在宮口擴張  $\geq 6$ cm 以後；(3) 沒有發現活躍期晚期即宮口由 9cm 擴張至 10cm 階段出現明顯的減速現象。其他研究者（如日本）新構建的產程標準也同樣發現了類似的變化。

近年的數據已經清楚地表明，宮口擴張在 3~6 cm 之間時，最小擴張速度比 Friedman 產程標準描述的（至少 1.2 cm/h）慢得多。活躍期最慢的 5% 的產婦宮口擴張速度僅為 0.45 ~ 0.70 cm/h（初產婦）或 0.50 ~ 1.10 cm/h（經產婦）。

無論是初產婦或經產婦，從 4cm 擴張至 5cm 需要 6h 以上，從 5cm 擴張至 6cm 需要 3h 以上；超過 6cm 後，無論初產婦還是經產婦，宮口擴張速度才會加速起來，一旦宮口擴張  $\geq 6$ cm，臨床上可認為已進入活躍期。



新式產程進展圖

1998 年，Peisner 和 Rosen 研究了進入活躍期時的宮口擴張情況，得出結果，如果以宮口擴張 4cm 為活躍期起點，50% 的產婦都沒有進入活躍期；以 3cm 為活躍期起點，75% 產婦都沒有進入；只有宮口擴張至 6cm，產婦才全部進入了活躍期。

NICHD、SMFM 和 ACOG 均一致推薦 6cm 作為宮口擴張活躍期的起點。

## 三、第二產程的研究

Zhang 等研究發現，硬脊膜外阻滯產婦第二產程中位持續時間及第 95 百分位時間分別為：初產婦 1.1h、3.6h，經產婦 0.4h、2.0h；沒有採用硬脊膜外阻滯產婦中位持續時間及第 95 百分位時間分別為 0.6h、2.8h 和 0.2h、1.3h。引產、妊娠期糖尿病、子癇前期、胎兒大小、絨毛膜羊膜炎、第一產程持續時間、產婦身高均會影響第二產程時間的長短。

## 四、產程延長和產程停滯的診斷

1. **第一產程：**(1) 活躍期延長：根據新產程標準，無論產次，正常分娩宮口擴張從 4cm 到 5cm 可超過 6h，從 5cm 至 6cm 可超過 3h。宮口擴張的速度低於新產程標準可診斷為產程延長。(2) 活躍期停滯：NICHD、SMFM 和 ACOG 的推薦標準，現已被廣泛認同並使用，活躍期停滯的診斷標準為：破膜後，宮口擴張  $\geq 6$ cm，宮縮良好但宮口停止擴張  $\geq 4$ h；如宮縮乏力，宮口停止擴張  $\geq 6$ h。

2. **第二產程：**第二產程延長，既往診斷第二產程延長為初產婦第二產程  $\geq 2$ h（硬脊膜外阻滯者  $\geq 3$ h），經產婦第二產程  $\geq 1$ h（硬脊膜外阻滯者  $\geq 2$ h）。然而，新產程標準表明，順利陰道分娩的產婦第二產程大部分均超過以上的時間標準。第二產程延長的診斷標準 NICHD、SMFM 和 ACOG 的推薦，現已被廣泛認同並使用，

即：初產婦，第二產程  $\geq 3$ h（硬脊膜外阻滯者  $\geq 4$ h），產程無進展（胎頭下降、旋轉）；經產婦，第二產程  $\geq 2$ h（硬脊膜外阻滯者  $\geq 3$ h），產程無進展（胎頭下降、旋轉）。

3. **關於診斷標準的演變：**歸納為 3 點最大的變化：

- (1) 宮口還沒有擴張至 6cm，不能認為產婦已進入了活躍期。對產科醫師和助產士來說，宮口擴張到何種程度算是進入活躍期非常重要，可減少不必要的產程干預，改善母胎結局。活躍期的起點：Friedman 產程標準為 4 cm，新產程標準為 6cm。
- (2) 正常情況下，活躍期宮口擴張速度可低至 0.5cm/h。對產科醫師來說，瞭解產程不同階段宮口擴張速度非常重要，以便更好地管理產程，準確診斷活躍期的延長或停滯，可減少不良分娩結局。活躍期宮口擴張速度：Friedman 產程標準可低至 1.2cm/h；新產程標準可低至 0.5cm/h。
- (3) 應用硬脊膜外阻滯的初產婦，第二產程可長達 4h。第二產程時限：Friedman 產程標準為硬脊膜外阻滯下，初產婦不超過 3h，經產婦不超過 2h；新產程標準為硬脊膜外阻滯下，初產婦不超過 4h，經產婦不超過 3h。

台灣的產科醫師都非常熟悉的 Friedman 產程標準（或產程圖），在過去的幾十年里確實發揮了指導作用，國內各種教科書凡是講述正常分娩和異常分娩，也都引用 Friedman 產程標準。但任何事物不是一成不變的，隨著大量臨床實踐經驗的積累，循證醫學的發展，人們的認識水平也不斷提高。今天已經有能夠更好指導臨床的新產程標準產生並擺在我們面前，對此，我們應該在臨床工作中採納這個新標準，進一步在執行中觀察並總結經驗，使這個新產程標準能夠起到減少不必要的產程干預、降低剖宮產率、保障孕產婦分娩安全的作用。同時，在母胎醫學臨床研究中，只有根據國際新標準來處理正常分娩和異常分娩，我們的研究成果才能被國際同行所認可。

## 全球母胎醫學最新動態



文 | 鄭博仁

林口長庚醫院婦產部副主任  
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  
「婦產與遺傳」雜誌常務編委

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。

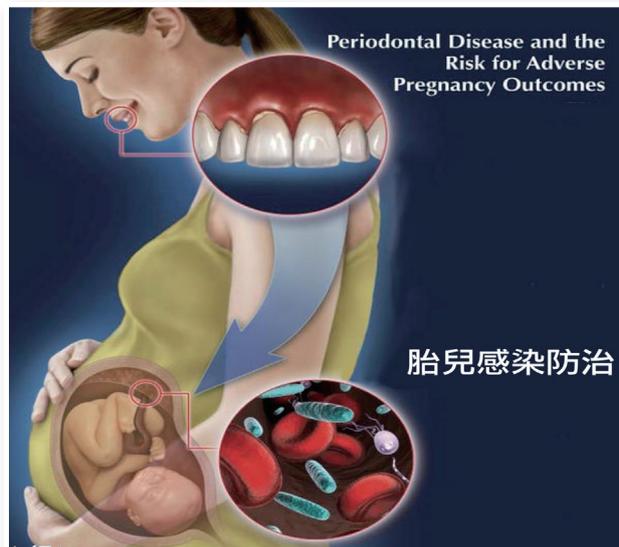
繼2003年，美國知名的The March of Dimes基金會積極投入早產防治工作後；世界衛生組織WHO亦提出相對應的千禧年早產防治計劃。目前，全球都積極向早產發生率宣戰。

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。

「臥床休息」？可以休了！

在婦產科的處方中，「臥床休息」(bed rest)被開立的頻率和次數絕對名列前茅，舉凡先兆流產、早產、產前出血、子癩前期，臥床休息幾乎是無可免俗、優先被考慮的醫囑。對產科醫師而言，囑咐孕婦回家好好臥床，多多休息，展現了視病猶親的風範，是最佳的診間關懷語；此一處方也可以是立即打發病患，持續觀察病情，追蹤反應的最佳緩兵計；行為型處方亦可同時避開藥物醫囑 ABCDX 副作用、併發症的多重風險；不管療效如何，最少符合醫療 Do no harm 的最高原則，開來絲毫不必猶豫，絕無心理負擔。對孕婦而言，來自醫者噓寒問暖式的建議，貼心關懷的囑咐，則猶如心靈雞湯，精神維生素，絕對暖我心；而接獲一個形而上，不必打針吃藥的醫令，顯示孕期病況並不嚴重，且可稱機要一紙休息證明，名正言順臥大床休長假，也絕對稱我意。醫病雙方，如獲至寶，樂得輕鬆。



Keeping genital hygiene to prevent preterm labor

臥床休息真有那麼神！不費成本，適用於各種孕期難症，且避開副作用？最近一期的婦產科學期刊，美國密西根大學醫院羅倫斯教授，整理了近期孕期臥床休息最佳論文四篇；其結論出乎一般人意料，對習慣性開立此一處方者，如當頭棒喝；母胎醫學大夫開立前，請三思！

#### 對宮頸較短孕婦的限制活動

美國母胎醫學研究聯盟針對 646 位單胎、宮頸較短（少於 3 公分）的孕婦所作的研究，其中 39% 孕婦被建議限制活動。雖然活動限制組孕婦年齡稍大、平均宮頸稍短、漏斗型宮頸及羊膜腔內雜質較常見。活動限制組在 37 孕周前早產的風險（37%）遠高於正常活動組（17%）；排除掉統計上的干擾因素後，活動限制引致早產的加成風險為 2.37 倍。活動限制引致 34 孕周前早產的風險亦然。

結論：單胎宮頸較短孕婦限制活動不會減少，而且可能提高早產的風險。

#### 孕期臥床休息「處方」 / 不符合倫理，缺乏實證

回顧臥床休息對先兆流產（兩項研究，64 個孕婦）、高血壓的治療（四項研究，449 個孕婦），對子癩前期（兩項研究，106 個孕婦）、單胎早產（一項研究，1266 個孕婦）、多胎早產（七項研究，713 個孕婦）及胎兒成長異常（一項研究，107 個孕婦）的預防之益處的臨床試驗。以上所有研究的結論都顯示，臥床休息沒有好處，副作用倒是出現了，包括血栓栓塞相對風險高 19 倍，骨質流失相對風險高 3 倍；另外，長期臥床休息亦容易導致孕婦肌肉不協調、肺功能失調、心理挫折、家族壓力等併發症。實證未認

定有益處，而確認具副作用，基於醫學倫理尊重自主、不傷害、行善、公平四原則考量，對孕婦開立臥床休息的「處方」被認定是不符合醫學倫理。

結論：由於孕期臥床休息已被證實缺乏益處且存在副作用，被認定是一個違反醫學倫理的處方，只建議侷限在知情同意下的臨床試驗中有條件被使用。

產前開立臥床休息「處方」缺乏實證  
本薈萃分析深入探討相關文獻並強調限制活動的副作用。限制活動透過減少流體靜壓力梯度，頭位



液體流向，減少肌肉負擔及重力負荷等機制產生的副作用包括：1) 心血管及心肺系統：下肢液體頭位轉移，血液循環重新分配，改變肺功能及氣體交換，改變心功能及心臟大小，改變血壓，改變微循環功能及周邊微血管脈動，降低正常體位負荷，降低最大運動限度，減少紅血球質量，減少血漿容積，降低下體功能；2) 骨骼肌肉系統：改變身體代謝，肌肉逐漸萎縮，改變肌肉代謝，改變肌肉功能，骨質流失，鈣離子代謝及昇鈣荷爾蒙改變；3) 水液及電解質：腎臟血流動力學改變，改變荷爾蒙分泌，改變尿量及成份，細胞內水份及鹽份流失，身

體內水份及鹽份流失。孕期限制活動對胎兒的副作用為低出生體重。心理的不良影響包括：鬱抑症、壓力增加、無聊、罪犯感、家族壓力、角色混淆、經濟問題、無法自我控制、擔心母胎健康、擔心家庭狀況、擔心家人、家庭疏離感。

結論：本薈萃分析指明孕期限制活動的確導致傷害。謹記不傷害原則。

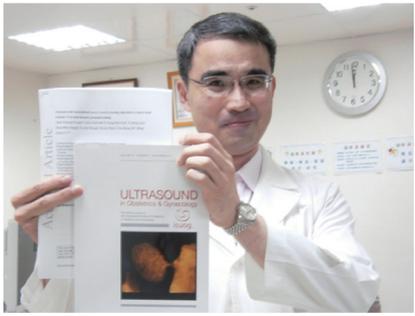
#### 孕期臥床休息：是該將此議題束之樓閣的時候了

本文是知名婦產科學雜誌（綠期刊）的編輯人語。美國的統計分析顯示 95% 的婦產科醫師曾經開立臥床休息的處方給孕婦，每年影響著 80 萬人次的孕婦。最近由於大家關注宮頸偏短與早產的相關議題，相信此一處方被開立的機會亦將順勢昇高。從經濟觀點分析，因孕期臥床休息每年發生的經濟損失金額可達 20-70 億美元。76% 的母胎醫學專業醫師相信臥床休息對早產防治效果有限或無效果，但仍然有 71% 開立此一處方。

56% 的母胎醫學專業醫師相信臥床休息對早產期胎膜早破治療效果有限或無效果，但仍然有 87% 開立此一處方。臥床休息處方被普遍開立的可能原因包括，擔心未提供介入方式發生不良結局，以往的成功經驗，相信其安全性及不耗費用。作者建議開立此一處方的醫師應基於循證醫學考量臥床休息的利和弊。醫學界更應該提出一個徹底將臥床休息或限制孕婦活動議題束之樓閣的有效策略。

結論：大部分婦產科醫師開立限制孕婦活動的處方，而大部分認為此一處方無效。臥床休息並非完全不耗費成本。

## 談非侵入性產前檢測的最新進展



文 | 陳明

彰基基因醫學部主任  
臺大婦產科兼任副教授

今年五月，我有幸回英國格拉斯哥參加歐洲婦產科醫學會年會，並且發表我的非侵入性胎兒唐氏症檢測的結果，受到與會朋友們的鼓勵（包括一些赫赫有名的大師級教授），以及昔日格拉斯哥大學的醫學遺傳學老師（現已退休）的款待，感到非常蒙福。

近來也注意到美國經過商業公司主導的階段以後，因為定序儀製造商的變更策略，以及東岸的精英醫學中心的研究者開始要拿回話語權和主導權（從一個新的會 Prenatal Diagnostics 將在美東召開可以看出），這個領域除了造成我們產科醫師以及產前遺傳學家莫大的變革以外，本身也在劇烈變動。而另一個強權中國也是風起雲湧，中國官方經過短暫中止次世代測序的醫療應用後，也已經開放了牌照以及在重要醫學中心如湘雅的試點運營。我認為有必要在滿天商業話術中，嘗試替同業們整理一下最新的進展。

目前大家最關心的，大概有兩項：準確度（偽陰性和偽陽性）以及是否能夠提高解析度到逼近傳統染色體分析甚至基因晶片診斷微小缺失和重複的層次。

首先談準確度，今年香港的 Lau 替中國華大基因在 UOG 發表他們的數據，可以看出，難免還是有不是太少的偽陽性，我們的經驗也是如

此，不久我們也將發表我們的數據，至於大家最擔心的偽陰性，還是理論上有可能發生，畢竟，就算是美國第四家最新出來號稱第二代的，還是有一個計算的過程，因此還是不是百分之百，同業在提供病人這個服務時，一定要說明清楚。其中，trisomy 21 的準確度高，但 trisomy 18 則還是無法完全抓到。當然，在眾多提供檢測的實驗室中，還是有比較準和比較不準的，但因為專利以及市場考量，用家 (user) 其實得到的資訊都很不透明，只能勉強從發表的論文來看。筆者最近審到一篇非常有水準，來自歐洲某大學的論文，希望將來出版後，給我們更棒的理解，因為還沒正式發表，筆者無法把審稿時看到的資料公開說明。

再來談是否能夠提高解析度，除了我們台灣的團隊，中國華大以及荷蘭最新出來的一種演算法，事實上是可以把解析度提高到幾個 Mb，更有一些零星的文章，已經做了數個已經知道胎兒有微缺失重複的個案的非侵入性檢測，但這些文章都只有幾個個案，其證據力非常弱，一個抽羊水都要用到基因晶片才能診斷的罕見疾病，即便是陳持平教授這樣的頂級遺傳學家經驗可能都不是很多的病，居然要敢動用到非侵入性檢測還說可以成功，筆者非常佩服這些商業公司，當然如

果我們要提高解析度，則必須增加次世代定序的量，這會提高成本，否則就只能用演算法去克服，那演算法究竟可以克服到多少？我想是個很大的問號。筆者打個比方，我們照一張照片，可以放大，但是解析度會差掉，這跟一開始就用高解析度模式來照，在很高解析度的時候看起來就差很多，而一開始就用高解析度來照，當然儲存空間會大，費用就高，如果收這樣少少的費用，說可以提高解析度，各位都是超級聰明的人才能考上台灣的醫學院，有那個智慧可以自行判斷可靠與否。

也因此，前一陣子在大學會也很大聲的所謂細胞診斷，就是抓胎兒細胞下來再做好像最近又復活了些，沒錯，以前曾經是主流，但為何沈寂下去，因為不好抓到胎兒細胞，當然最近有些進展，所以美國貝勒醫學院最近開始在講這個，因為貝勒在之前這一波沒有占到有利位置，而貝勒一向是醫學遺傳檢測的重鎮，但這個部分，我們雖然樂觀其成，顯然還沒有到可以真的用的程度。

今年彰基研究的部分要面對人體試驗委員會評鑑 (AAHRPP)，醫療的部分要面對 JCI，而實驗室的部分要面對 CAP，大概能夠遇上的評鑑，國外的今年都到齊了，不過我還是承院方之命，承辦了我們已經有十幾年歷史的基因體研討會的最後一天，同時因為感謝臺大婦產科師長們的提拔讓我回科裡兼任，我同時答應了亞太婦產科醫學會超音波委員會的請託一起辦（理事長楊友仕教授指派我擔任台灣的代表），我們請到了一些世界級的同行，特別是美國的 MARK EVANS，他的講題就是下一個世代的產前診斷，弟希望各位同業可以把握機會來參與討論，歡迎大家十一月份來彰化基督教醫院共襄盛舉。

## 染色體基因晶片在臨床遺傳學診斷的應用



文 | 王子豪

林口長庚醫院婦產部教授  
長庚大學醫學院教授  
長庚醫院基因醫學研究核心實驗室主任  
臺灣婦產科醫學會學刊編輯委員  
台灣母胎醫學會理事

**遺**傳疾病的診斷在最近有巨大的突破進展 (Mefford et al 2012)，尤其是大量平行定序 (massively parallel sequencing) - 又稱為次代定序 (next generation sequencing)，已經可以用於遺傳性疾病的臨床診斷 (Yang et al 2013)。在研究或分子診斷，雖然大量平行定序方法擁有無限應用的潛能；但是染色體基因晶片因為有資料判讀簡潔、圖形呈現清晰的優點，仍然是臨床應用上的一大利器。在 2014 年 1 月 21 日，Affymetrix 公司的 CytoScan Dx Assay 更通過美國食品藥物管理局 (FDA) 審核，成為全球首度 FDA 核准的全基因體診斷晶片 (whole genome diagnostic microarray assay)。

在一個收案 4406 婦女的大規模的研究，產前診斷的適應症包含：母親的高齡 (46.6%)，超音波偵測到結構異常 (25.2%)，唐氏症篩檢異常 (18.8%)，還有其他 (9.4%)。染色體基因晶片可以成功分析 98.8% 的胎兒檢體。在染色體分析 (karyotyping) 正常而超音波結構異常的個案中，染色體基因晶片可偵測到 6% 的基因體異常 (包括缺損或擴增)。而在高齡母親和唐氏症篩檢異常，但染色體分析正常的個案，染色體基因晶片可以多找出 1.7% 的基因體異常 (Wapner et al 2012)。

在另外一個收案 532 死胎的研究，染色體分析 (karyotyping) 可以成功分析 70.5% 的個案，鑑定出

5.8% 的異常倍數 (aneuploidy) 和病理性拷貝數異常 (pathogenic copy-number variants)；而染色體基因晶片則可以成功分析 87.5%，並鑑定出 8.3% 的異常倍數和病理性拷貝數異常。在 67 個合併結構異常的死胎中，染色體分析可找到 19.9% 的基因體異常，而染色體基因晶片可鑑定出 29.9% 基因體異常。結論是：染色體基因晶片比傳統的染色體分析，在全部的死胎中可多偵測出 41.9% 的基因體異常；在分娩前死胎 (antepartum stillbirth) 可多偵測出 34.5% 的異常；而在合併異常結構的死胎，則可多偵測出 53.8% 基因體異常 (Reddy et al 2012)。

在下列的這個大規模研究，我們更能體會，染色體基因晶片可以大幅拓展我們對遺傳疾病的了解。一個研究收案了 2313 位智能缺損或先天異常的病童，他們都已經確認帶有一段異常拷貝數基因體，但進一步利用染色體基因晶片分析後，大約有 10% 的病童可以找到帶有第二個大段的異常拷貝數基因體。而帶有多重異常拷貝數基因體，常導致更嚴重的臨床症狀。這種情況較容易發生男童，而第二段異常拷貝數基因體常常是來自於母親 (Girirajan et al 2012)。

正因為在這些大規模臨床應用研究中，染色體基因晶片已被確認出應用價值，美國婦產科學會 (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) 在 2013

年 12 月發表了專家委員會建議 (committee opinion) (2013)。這份建議書指出，染色體基因晶片比傳統染色體分析擁有更高的解像力，能夠提供更多的遺傳資訊；經由電腦分析，染色體基因晶片檢測流程更能夠標準化，而減少了人為誤差；儘管如此，染色體基因晶片無法偵測出平衡性染色體轉位，在某些組織嵌合型 (tissue mosaicism) 的情況，基因晶片並無法完全取代傳統的染色體分析。對臨床實施上，ACOG 專家委員會有六大建議：

- (1) 在合併明顯結構異常的胎兒檢體，染色體基因晶片可以取代傳統的染色體分析，
- (2) 在沒有結構異常的胎兒檢體，染色體基因晶片或傳統的染色體分析都可以實施，
- (3) 大多數染色體基因晶片檢測到的異常，並不一定合併母親的高齡，因此胎兒基因晶片的實施並不只限於 35 歲以上的母親，
- (4) 死胎若想得到細胞染色體訊息，染色體基因晶片為首選項目，
- (5) 並無充分資料支持染色體基因晶片有益於評估第 1 孕期或第 2 孕期的流產，所以現階段並不推薦這個適應症，
- (6) 開立染色體基因晶片前，必須經由醫師或遺傳諮詢師充分說明，並取得產婦簽署知情同意書，顯示已告知本項檢查可能存在的不確定性。

就如同其他遺傳性疾病的分子診斷工具，染色體基因晶片的判讀上，也要小心下列遺傳學的不確定特質。單靠檢測到異常基因，常常無法預測出臨床疾病的嚴重度。即使可以明確偵測到的基因變異，並不一定會導致疾病，亦即，存在著尚未確認重要性的基因變異。最後，即使找到已知的疾病相關基因變異，也不表示一定會出現疾病，因為疾病的表現型還會受到其他基因的、表基因的 (epigenetic)、或環境的調控 (Bodurtha and Strauss 2012)。

## 兼具精緻與效率的新世代產檢流程



文 | 陳志堯

台北榮總婦女醫學部主治醫師暨超音波專責醫師  
國立陽明大學部定助理教授  
台灣婦科醫學會副秘書長  
台灣母胎醫學會理事

**產**前檢查在過去二十年間有了極大的進步，尤其是最近的三年更是出現了結構性的改變。產檢觀念最重大的突破可以分為五大方面：

### 1. 非整倍體染色體異常篩檢（查）

**技術的進步：**非整倍體異常的篩檢著重於唐氏症（第 21 號染色體）、愛德華氏症（第 18 號染色體）及博陶氏症（第 13 號染色體）為主角，從 40 年前只以母親高齡做為篩檢標準（高齡滿 34 歲，篩檢率 30%），到 30 年前母血二指標篩檢（ $f\beta$ -hCG+AFP，篩檢率 60%），接下來的母血四指標（hCG+AFP+uE3+inhibin-A，篩檢率 80%，偽陽性 10%），直到近十多年來成為 standard screening method 的頸部透明帶篩檢（量測 NT+NB+DV+TR+f $\beta$ -hCG+PAPP-A，篩檢率達 90% 以上，偽陽性 5% 以下）。經過這 20 年來，超音波解析度不斷提升加上生物統計學運算的進步，已

經將唐氏症等常見染色體數目異常的篩檢時間，從原本 15 周以後才做的二指標或四指標檢測，往前推進到 11-14 周的胎兒頸部透明帶篩檢（NT）。NT 在時間的優勢上足足提早了約莫 1 個月的時間。

### 2. 超音波解像力的提升與都卜勒血流阻力量測的進步：

這個部分的進步可以說是拜 NT 篩檢所賜，原因主要是：1. 評估 NT 時必須增加鼻骨（NB）、靜脈導管阻力（DV PI）、右心三尖瓣血流（TR）及臉部角度（FA）等胎兒結構或血流的指標，以提升篩檢的偵測率。此舉在無形之中對於胎兒早期（身長 45-84mm）頭部、心臟，甚或是四肢外體都有更仔細的檢查；2. 超音波解析度高，使得早期先天性心臟病的診斷變為可能。過去都認為只有在 20 周以上高層次超音波才能得到的診斷，如今可能推進到 16 周左右即可完成（雖然如此，但技術門檻仍高，目前並非

標準流程）。亦即，11-14 周 NT screening 覺得有異狀時，除了在 16 周安排羊水染色體檢查（也可建議加上矩陣式基因晶片檢查，aCGH），建議用高解析度的超音波掃描儀全面性的檢查胎兒內外的結構，以求早期診斷。並且配合羊水染色體及基因檢測的資訊來進一步比對胎兒異常是否與染色體或基因異常有關聯。

### 3. 妊娠子癲前症、胎兒發育遲緩及早產……等風險的評估：

子癲前症的發生率在台灣約莫是 3-5%，它所帶來的可怕併發症是大家聞之色變的，例如：HELLP 症候群、胎盤早期剝離或是胎死腹中等等。目前主要的評估指標是：第一孕期 11-14 周結合孕婦血壓數值、子宮動脈阻力數值、懷孕相關胎盤蛋白質 A（PAPP-A）及人類胎盤生長因子（PIGF）等來計算出風險（其他還有 PP-13，total sFlt-1, free PIGF 及 free VEGF 等生化指標）；另外還有第二或第三孕期用來評估子癲前症嚴重度並預測生產時機的生化指標：sFlt-1 及 PIGF1 比值，若是大於 85 則未來 2-4 周出現子癲前症併發症的機率大昇。早期的風險評估可以幫助婦產科醫師預防未來第三孕期可能出現的併發症，一方面以衛教、飲食及藥物（通常是低劑量阿斯匹靈）的策略促進患者的健康，另一方面可以使醫師遠避併發症所造成的麻煩。

### 4. 基因醫學的開展與次世代基因定序技術的成熟及運用：

自從香港盧煜明教授（Denis Lo）奠定了母親血液中可以有效偵測到胎兒

游離蛋白 (cell free fetal DNA, cffDNA) 這個科學基礎之後，藉著母血以非侵襲性的方式來早期檢測胎兒染色體或基因遺傳物質異常的概念終於付諸實行。非侵襲性產前篩檢的關鍵技術就是高通量的基因定序技術 (次世代基因定序, NGS)，目前應用的層面著重於染色體數目異常的偵測與篩檢，其中以第 21 號染色體異常唐氏症與性染色體數目異常疾病 (如：透納氏症) 的偵測率最高，唐氏症的偵測率更可高達 99% 以上。其餘的 21 種染色體數目異常的偵測率則介於 70-90% 之間。除此之外，非侵襲性的產前診斷已經發展出其他基因缺陷的篩檢，例如最為熟知的 DiGeorge syndrome，又稱 22q11.2 deletion syndrome 或 CATCH 22，此症是一種染色體微缺失 (microdeletion) 疾病。此外，1p36 deletion、Angelman、Cri-du-chat 及 Prader-Willi syndromes (小胖威利症) 都已經進入臨床應用了 (亦即商業化應用)。可見的未來，隨著定序技術的進步與對基因醫學的了解，將有更多基因疾病或異常 (包括微缺失, microdeletions；單基因疾病, single gene disorders；或是單核苷酸多樣性, SNPs) 會在妊娠初期借由母血以非侵襲性的方式診斷出來。

**5. 羊水 (或臍帶血) 染色體與矩陣式基因晶片檢測 (aCGH) 的再進化：**過去認為的 golden standard 抽羊水 (或臍帶血) 檢查染色體數目的概念逐漸進化，轉變成進一步去偵測染色體是否有轉位，

倒置或區域缺失等異常。同時結合 aCGH 來偵測常見基因缺失或是 DNA 拷貝數變異 (CNVs)。當然，羊水 (或臍血) 中的胎兒染色質也可以加以定序，而更細部地去檢查基因缺失。

2011 年 Professor Kypros Nicolaides 發表一系列關於新式產檢觀念的文章，概念是將傳統沿用近 50 年的產檢金字塔上下翻轉。原本初期 12 周的產檢項目擴增，除了常見的傳染病及唐氏症等非整倍體異常篩檢之外，增加早期子癲前症，胎兒發育遲緩即早產風險的評估。並且期望未來更多的研究能夠早期就準確地評估妊娠併發症，例如：流產、胎死腹中、胎兒過大及妊娠糖尿病……等等。早期一旦評估發現孕婦屬於高危險群，則進入規律並且縝密的產檢模式 (包括羊水或基因檢測、生化指標評估，積極衛教及藥物治療)。若是評估屬於低危險群，則可以 6-8 周產檢一次直到 41 周超過需要催生為止 (Prof. Nicolaides 的原著是在 20 周時評估胎兒結構有無異常之後，直接跳到 37 周及 41 周時各做一次產檢，而筆者稍微調整一下，以期較為符合台灣民情)。

這樣看來，如何提供台灣地區孕婦媽媽一個友善 (指的是輕鬆方便又不耗時)、精緻 (指的是懷孕初期縝密的風險評估) 以及安全 (指的是有懷孕併發症時能適時治療) 的產檢服務呢？筆者建議：初期懷孕時建議接受早期評估，例如初期唐氏症篩檢、子癲前症、早產風險評估或非侵襲性產前篩檢等；若是低危險群 (請注意！高齡並不一定就是高危險群) 則建議不需要接受傳統羊水染色體檢查 (或是絨毛膜

採樣)，除非是有做矩陣式羊水晶片檢測的適應症或需求的孕婦，才需考慮抽羊水。對於高危險群的患者，胎兒的篩檢部分若有疑慮或是異常染色體高風險，則仍可以優先考慮非侵襲性的檢查再確認，之後視狀況而定是否進一步羊水檢查 (或絨毛膜採樣) 或基因晶片確認。對於第一孕期末或第二孕期初即懷疑胎兒有結構或是發育異常者，則仍建議以羊水染色體及基因晶片確定診斷，甚至需要做到標的性基因定序來查明異常的原因是否來自遺傳或者是突變。

經過了初期縝密的篩檢，懷孕至中期 20 周左右時可以考慮高層次超音波檢查，再次確認胎兒結構發育正常與否。產檢做到這個階段，密集的胎兒異常檢測已經告一個段落了。未來只需要確認胎兒發育的大小符合週數即可。懷孕中後期的產檢重點在孕婦身上，其中以體重控制在合理範圍，妊娠糖尿病與子癲前症的預防與診斷，以及產婦產前傳染病的篩檢 (肝炎及乙型鏈球菌) 為主。只要掌握以上幾個重點，懷孕後半段的產檢是很簡單明瞭的。

婦產科醫師在孕婦懷孕過程中所扮演的角色兼具諮詢與醫療的面向，一方面協助孕婦能夠健康的懷孕，另一方面同時照顧胎兒正常的生長。近年來產前篩檢的項目越來越多而技術也越來越進步，孕婦或胎兒是否需要接受這麼多檢測，而不論這些檢查的過程安全與否？值得我們深思！

也正因為如此，孕婦在充斥著許多訊息的環境之中，更需要婦產科醫師專業的建議與全方位完善的孕期照護。

# 關關難過 關關過

## —成功救治羊水栓塞經驗分享



文 | 卓福男

台灣母胎醫學會 常務理事  
醫策會緊急醫療高危險妊娠 評鑑委員  
高雄榮總 高危險妊娠暨產科主任

年初2早上，在百貨公司地下停車場剛停好車準備逛街時，手機突然響起，只聽到很緊張的聲音“你待產催生的產婦正在急救”，心中閃過不祥的念頭——難道是羊水栓塞（孕婦和辛苦的產科醫師最大的夢魘）。

話說一位30歲李姓正常初產婦，因過期懷孕使用PGE2陰道塞劑來催生，在早上10點多，子宮收縮約3-4分鐘1次，產婦尚能忍受疼痛，仍用手機玩遊戲，在自動破水流清澈羊水後約5分鐘，孕婦忽然感覺不適疼痛難忍，按鈴後，護理師發現孕婦躁動不安、嘔吐、胎心監測器顯示子宮收縮突然變得很密及測不到胎兒心跳，立即給予孕婦氧氣、加速點滴及左側躺後，血壓約160/40mmHg，沒多久孕婦突然喘起來，大便開始失禁，瞬間臉色發紺、意識不清，手指血氧飽和度只有83%，心跳加速，血壓降到58/47mmHg呈現休克狀態，立即聯絡麻醉及新生兒科醫師後迅速推往產房手術室準備緊急剖腹產，在人力緊縮的過年期間，約17分鐘內以全身麻醉，由值班主治醫師劃下第一刀，4分鐘內新生兒出生，Apgar

score 為0-2-7 (1, 5 及 10 分鐘)，在產房恆溫室由新生兒科醫師接手 ON ENDO 急救。

胎兒出生後約15分鐘時，孕婦突然心跳停止，經麻醉陳威宇醫師在手術檯施行CPR(約2-3分鐘)及給予epinephrine後，孕婦恢復心跳，但仍呈現休克情況，雖然經插管給予100%氧氣，血氧飽和度只有80%， $PaO_2=60\text{mmHg}$ ， $PH=7.1$ ，剖腹產過程中因血壓低子宮傷口並無明顯大出血，但子宮軟弱無彈性，子宮傷口縫合完成後，主治醫師發現子宮縫合處有滲血水情形，故放置引流管後才關閉腹壁傷口。

在我抵達手術室時，發現膀胱導尿管完全無尿，陰道持續明顯出血，孕婦瞳孔放大，血氧飽和度一直拉不起來，處於嚴重酸血症，麻醉師用經食道做心臟超音波檢查，發現右心室擴大，三尖瓣明顯回流，處於肺動脈嚴重高壓情形，心臟及肺動脈並無明顯血栓發生，左心室功能也不佳，確認是羊水栓塞後，急找心臟外科值班吳介任醫師來裝設葉克膜體外循環，以解除持續低血氧及酸血症的危急狀況，等待期間發現引流管球不斷漲滿鮮

血，陰道持續流出鮮血，雖然儘快給予大量濃縮紅血球、冷凍血漿(泡熱水加溫)、血小板、鈣、止血劑、pitocin、PGE1(肛門塞入)、NOVO-7及免疫球蛋白等，血壓仍很低，血氧飽和 $<80\%$ 。經兩側股靜脈的葉克膜體外循環在剖腹產後2小時內完成裝設並開始啓用，血氧飽和度迅速恢復到98%，血壓逐漸上升，小便也開始流出，孕婦眼睛可張開，從眼神看出有恢復部份意識，但出血似乎變的更明顯，在送往加護病房途中，陰道出血滴滿走道，抵達加護病房後，皮膚傷口出血如湧泉，陰道出血如水龍頭在流，引流管球很快就漲滿，孕婦血壓因出血變得非常不穩定，皮膚傷口直接加縫了幾針才止血，用紗布上下壓迫子宮，重覆給予輸血、NoVo-7、子宮收縮劑，才逐漸改善陰道大出血。但是腹內出血仍然持續不斷從引流管流出，無法止血。隔天早上只好推葉克膜裝置到放射血管室，由林益輝醫師經手腕動脈做血管栓塞，完成後引流管出血雖然有減少但似乎有部分管路阻塞情形，腹部因持續內出血愈來愈漲大，腹內壓高達41mmHg，產生compartment syndrome。

當天晚上請外科劉淵元醫師在ICU床上做腹部減壓手術及擺置腹內無菌包膜，共清除約6000cc血塊及血水，但看不出明顯腹內出血處，同時放置N-J餵食管，在腹壁下方無菌包膜上方處留置較粗的引流負壓管。其後2天引流管出血雖持續但已逐漸減少，加總皮膚傷口滲血每天已小於500cc，期間因血紅素仍下降，在2天內又輸血5000CC，減壓手術的第3天血紅素穩定，不需再輸血，重新縫合腹部傷口時，

腹內又清出 2000cc 血塊，至此總共輸血超過 2 萬 cc 以上。

除了出血外，剖腹手術第 3 天，產婦全身浮腫合併肺水腫，必須調高葉克膜氧氣到 100% 以達到理想血氧飽和度，經合併使用 N-T 餵食，利尿劑及白蛋白，水腫在 3 天後逐漸改善。剖腹手術第 3 天，心臟超音波顯示持續有肺高壓、二尖瓣回流、右心擴大、左心功能不佳，經給予 PGE1、NTG 及控制血壓後，在第 12 天心臟功能明顯改善。

經小心處理 heparin 引起的血小板低下、高血壓及便秘，預防細菌感染和下肢血栓，及加護病房醫護人員細心照護下，終於在剖腹手術第 7 天拔除葉克膜，第 9 天拔除 Endo，共使用 18 支 NoVo-7，除了右手皮膚因漏針局部表皮壞死需換藥一個半月外，孕婦完全恢復正常，月經也有再來。

“羊水栓塞”這錯誤名詞已沿用幾十年，今天已知此恐怖致命的情況，並無肺動脈栓塞的情形，而可能是羊水內容物進入某些特定孕婦血流中，引發一系列的極度過敏及發炎反應，造成肺動脈嚴重收縮及瀰漫性血管內凝血 (DIC) 並引發之後的大出血。迄今仍無法知道為何有些人會產生此問題，故無法事先預知也無法預防及避免。此致命情況可能發生在待產、生產時及剛生產後。典型羊水栓塞發生率約 4 萬到 5 萬分之一，必須先排除其他已知疾病，以臨床典型症狀來診斷，而非用肺動脈出現有胎兒或胎盤細胞做診斷依據，因其他疾病亦會有此些細胞出現於肺動脈中。典型症狀為“突然”發生胎心下降、子宮收縮過密、喘、低血氧、發紺、肺高壓、休克甚至心跳停止、抽癢、繼發凝血不良 (DIC) 引起子宮及傷口大出血，才能診斷為羊水栓塞。今年美國婦產科醫學雜誌指出，典型羊水栓塞死亡率高達 6 成，如果合併孕產婦心跳停止，死亡率更高達 9 成以上。其中 6 成死亡案例在 5

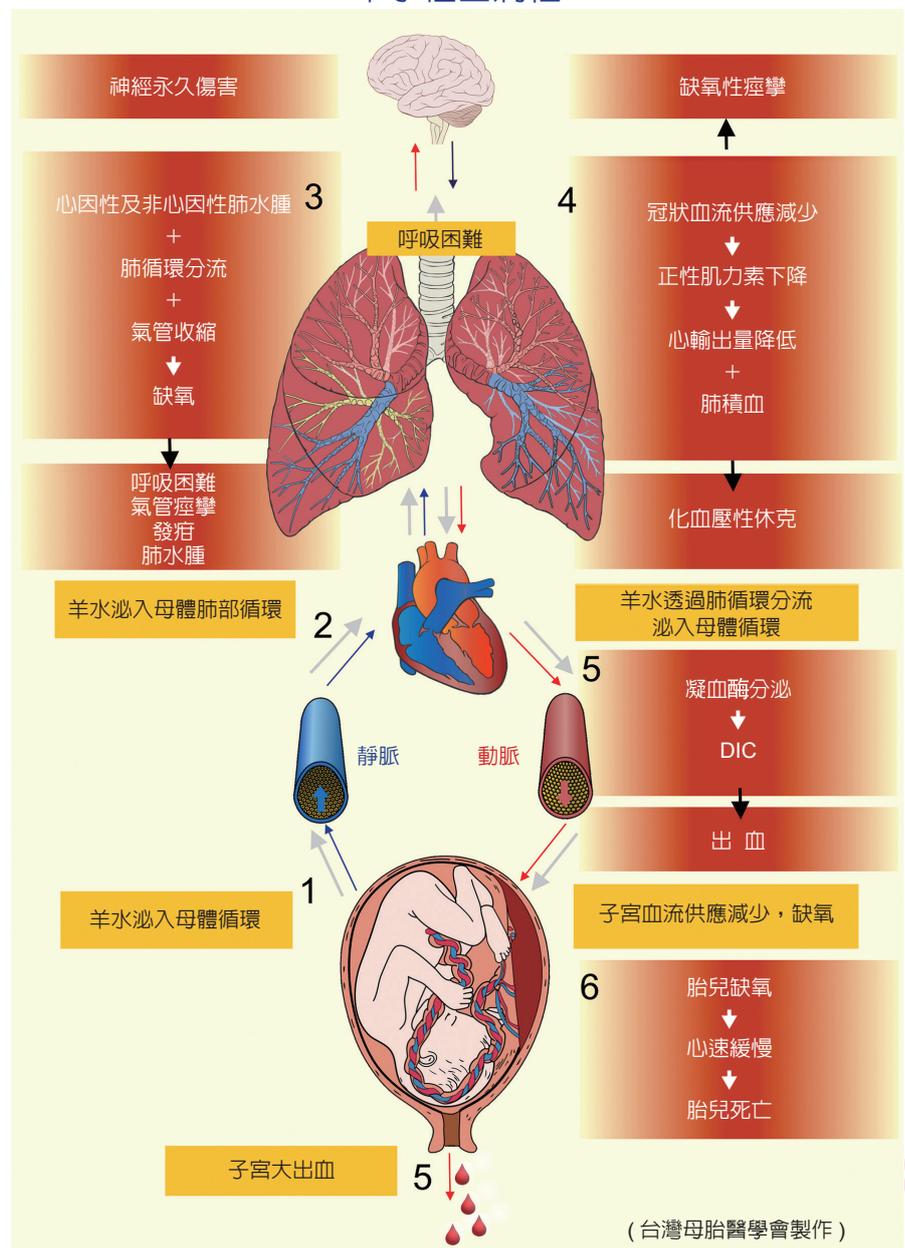
小時內發生，8 成 5 在 24 小時內發生。坊間許多生產大出血致死案例並非羊水栓塞卻常以此名稱結案。

在處理羊水栓塞時，重度低血氧引起的酸血症及休克，即便使用氣管插管及 100% 氧氣，一般仍無法改善，必須依靠葉克膜體外循環暫時替代受損肺部功能。即時正確診斷、迅速積極治療，才能避免短時間立即死亡。繼發的出血問題是致命的另一主因，必須大量給予紅血球及血漿、維持體溫、矯正酸血症，給予 NoVo-7，必要時施行血管栓塞。

如果能度過第 1 天，腹內出血是另一棘手的問題，腹部減壓手術避免腹壓過高引發內臟功能受損及繼發的併發症。肺高壓引起的右心室功能損傷，必須使用血管擴張劑，高血氧來逐步改善。N-J 早期餵食有助提昇孕婦體力、營養及抵抗力，加速復原。

總結：正確診斷，積極治療加上醫護專業團隊一起合作細心照護，才能有良好的結局 - 只要有希望、絕對不放棄。

## 羊水栓塞病程



## 小下巴超音波診斷臨床路徑

文 | 台灣母胎醫學會

**顯**示下巴的最家切面為顏面部的正中矢狀切面。“小下巴”沒有確切的定義，對其診斷多為主觀判斷。除非小下巴非常明顯，超音波診斷小下巴是非常困難的。即使超音波給出小下巴的診斷，它也有可能是隨著孕周進展或初生後經保守治療而消失的孤立性的表現。

與小下巴異常有關的病變如下：

### 13 體征和 18 三體征

發現小下巴後需認真掃描其他的 18 三體綜合症（脈絡膜囊腫、腦室擴張、重疊指、先天性心臟病、膈疝、臍膨出、單臍動脈及足畸形）及 13 三體綜合症（全前腦、先天性心臟病及多指/趾）指標。

### Goldenhar 綜合征

又稱為“半邊小臉症畸形”，表現為左右臉結構不對稱，除了顱面部異常，還合併有心臟、脊柱、中樞神經系統異常。大部分病例是偶發的，但部份表現為常染色體顯性遺傳。

### 其他遺傳綜合征

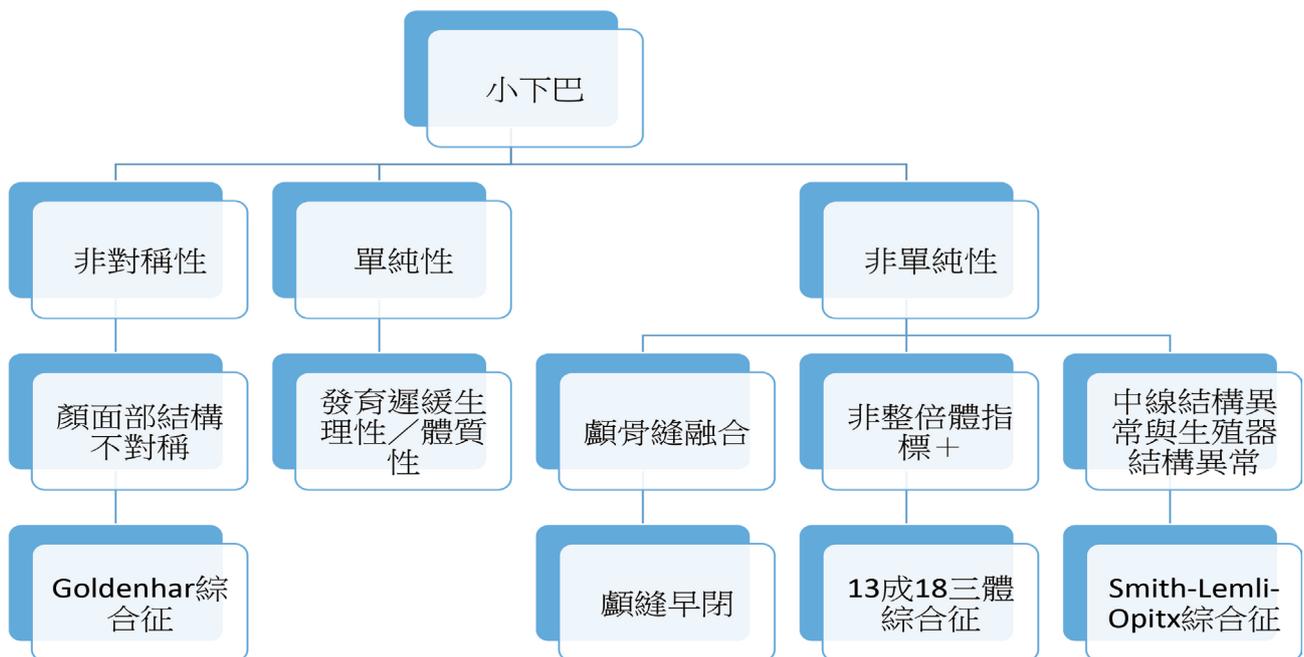
小下巴與很多遺傳綜合征有關，包括 DiGeorge 綜合征、Treacher Collins 綜合征、Pierre Robin 綜合征和 Smith-Lemli-Opitz 綜合征。一般而言，由於這些綜合征的大部份特徵均無明顯超音波表現或孕晚期才出現，因此產前超音波很難對這些綜合征做出診斷。



小下巴

### 參考文獻

1. Bromley B, Benacerraf BR. Fetal micrognathia: associated anomalies and outcome. J Ultrasound Med 1994; 13(7): 529-33.
2. Rotten D, Levailant JM, Martinez H, Ducou le Pointe H, Vicaut E. The fetal mandible: a 2D and 3D sonographic approach to the diagnosis of retrognathia and micrognathia. Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 19(2): 122-30.



## 第十三屆世界母胎學會議



文 | 蕭慶華

台北市立聯合醫院婦幼院區主治醫師  
國立陽明大學醫學工程博士  
國際婦產超音波醫學會 (ISUOG) 會員  
國際產前診斷醫學會 (ISPD) 會員  
台灣母胎學會秘書長

**自**從 2003 年去地中海島國賽普魯斯參加此會議，今年已經邁入第十三屆。來自世界各國的參加人數由 700 人增加到 1800 多人，當年台灣只有我一個人單槍匹馬參加，今年醫師十餘人連帶家屬共二十餘人；且有多位醫師參加後深覺獲益良多已持續多年前來參加。參加者包括長庚：趙安祥，榮總：陳志堯，馬偕：陳震宇及彭成然，三總：蘇河仰及吳婉如，宏琪婦幼：林菁卿，秀傳：陳立珣，禾馨：林思宏，旅居英國：葉學淵，與本人共計十一位醫師及家屬十二位。今年舉辦地點位於法國南部的尼斯，此地是昔日法國帝王及畫家及今日眾人夏日休閒勝地；揚名國際的品牌 ASUS 電腦廣告很亮眼，大會採用的 NB 也是 ASUS 品牌，讓我身為台灣人備感為傲。與 Howard Cuckle 教授再相見格外親切 (圖)。

今年會議共 5 天，會議主題包括母胎醫學的主題範疇廣泛，包括：雙胞胎妊娠併發症及其 TTTS 治療。胎兒產前及產後的手術治療包含積脊椎裂、薦椎畸胎瘤手術，早產機轉探討當然是由世界最著名的美國 Roberto Romero 教授主講及其他各國報導介入性預防治療成果。孕母內科醫學介紹了血液、心臟、腎臟、

皮膚、呼吸、腸胃消化道等，等於為我們再複習一遍孕母生理疾病理學。胎兒腦部異常包含無腦及神經管缺損脊椎裂，提出 11-13 週測量胎兒腦部 IT 德國的 Rabih Chaoui 教授當然是主持這方面專家。胎盤功能缺損引發子癩前症 (PE) 及胎兒生長遲滯 (IUGR) 的機轉、最近研究 11-13 週組合式預測及治療方法是由 Leona Poon 更精進值得推展。胎兒心臟超音波歐洲目前仍是 Rabih Chaoui 教授的天下；至於法國人愛養貓以至於 CMV 感染比率舉世聞名，因此國際超音波婦產醫學會理事長 Yves Ville 是這面的泰斗也每年在大會更新他的研究，他去年曾受我邀請到台灣母胎學會年會演講。隨著科技的進展醫學研究也不斷地推陳出新，產前篩檢檢查 20 年前從第二孕期開始朝向第一孕期，目



去年接受我邀請來台灣母胎醫學年會演講的前任國際產前診斷理事長 Howard Cuckle，再次相見格外親切。

前已開發國家諸如英國、法國、丹麥、荷蘭、美國、加拿大、澳洲等皆以第一孕期篩檢為主，法國、丹麥甚至費用由國家支付。然而，由香港盧煜明 (Denis Lo) 首先發現胎兒 free DNA 存在母血液可用於檢查唐氏症以來，技術面從 BAC 演進到 Oligo-nucleotides，最新 Single nucleotide (SNP) 高通量的 Next Generation Sequence (NGS)。今年會場主要贊助的美國四大無創 cell free DNA 公司：Natera (Panorama)、Ariosa (Harmony)、Illumina (Verifi)、Sequenom (MaterniT21) 四家公司皆有代表人上場闡述各自篩檢優點。如同無創 cfDNA，無創胎兒紅血球基因檢測雖然已經開始初試啼聲已經多年，但是離臨床應用仍是一段距離；但筆者認為它可能成為未來全胎兒全基因檢測的主流，唯等待研究的突破及更多的臨床試驗。

美國 Ronald J. Wapner 於 2012 年 12 月 NEJM 發表 4406 案例，以傳統細胞染色體與 Array 比較結果發現，超音波異常情況下 Array 可以增加 6% 的基因異常檢出率。筆者也蒐集了台北市立聯合醫院從 2012 年 8 月起至 2014 年 4 月共 101 案例，以第一孕期篩檢發現超音波異常：

包括厚頸部透明帶、鼻樑骨發育不全、靜脈導管或心臟三尖瓣逆流、或其他異常等方法。分析結果以海報形式投稿於大會，得到的結果如果是大基因 de novo 其胎兒異常將出現，如果是小基因且遺傳自雙親則胎兒預後良好；但是其中一案例僅 290kb 且遺傳自母親，卻是嚴重結構的異常。



# 友善，多元，溫柔：共築台灣母胎健康環境

文 | 台灣母胎醫學會

**友**善溫柔生產是近年來被廣泛討論的議題，世界衛生組織與歐美國家近二十年來已發展出對於正常低風險孕產婦於待產分娩時相關處置之臨床指引。國人雖因風俗民情文化背景不同，在分娩自主及友善照顧、減少生產醫療化的作為起步較晚，但隨著醫療資訊透明化，國人教育水平升高，孕產婦及醫療專業人士對於分娩及友善溫柔生產相關資訊的吸收和接受度增加，更能體會分娩過程為一自然啟動之生理過程，而提供友善溫柔生產服務且落實於不同區域不同層級醫院更是刻不容緩。台灣母胎醫學會基於未來產婦產科人力規劃，及尊重婦女人權的立場支持衛生福利部推動友善多元溫柔生產醫院試辦計畫。本文從學理及實務探討未來台灣地區的生產規劃。

## 多元友善助產制度和醫療品質

Lancet 有關助產師制度的第一篇文章，綜合性地、系統性地檢查助產師制度對於全球女性和新生兒醫療品質的貢獻，以及助產師和其他提供助產護理人員的主要責任。根據國際定義和目前的臨床實踐，作者描繪了助產師制度的廣闊領域。作者應用混合方法（包括綜合系統性綜述涉及女性的看法和經驗、有效實踐、以及母嬰提供者等）建立了一種框架制度 (framework) 以規範母嬰診療品質。這個框架體系區分了應該提供哪些護理，怎樣提供以及由誰來提供，並且描述了所有情況下生育女性和新生兒需要的護理和服務。作者找出了 50 種以上、可以通過助產師制度提供的護理而得到改善的短期、中期和長期結局：減少母親和新生兒死亡率及患病率，降低死產和早產，減少不必要的干預，改善社會心理和公共衛生結局。

如果對助產師進行教育、培訓、資質考核及規範，助產師制度可以更加有效地應用資源並改善母胎結局。本篇文件很長，有志於衛生體制改革和母胎安全防護的專家和官員應該精讀這篇文章。

這篇文章還分析了巴西、中國和印度這幾個發展中國家的情況。巴西和中國是經濟發展最快的國家，擁有大規模高度發展的城市中心，以及廣大的農村人口，巨大的貧富差別，以及世界上最高的剖腹產率，兩國孕產婦死亡率很高但是進步及下降很快。但在印度和中國，新生兒死亡率的下降低於預期。巴西 2010 年剖腹產率 52%，中國在 2008-2010 年間剖腹產率為 54-64%。這兩個國家對於生育的醫療化都高度

關注，從而相應地降低了母親和孕產期的死亡率和患病率。WHO 在 2010 的研究認為這兩個國家是世界上頭號和第二號不必要剖腹產的大國，每年相關費用都超過 5.53 億美元。在中國，剖腹產率的上升，和政府對 WHO 孕產安全政策和千年發展目標 (Millennium Development Goals) 的採納及詮釋有關。中國獨特的一胎化政策也使得很多孕婦選擇剖腹產。中國從 2008 年開始建設助產師為首的病房制度 (midwife-led unit)，成功降低了剖腹產率和其他形式的藥物干預。這種成功促使在全國 10 家醫院開展 midwife-led unit，從而重新引入助產師制度。對於正在重塑母嬰診療系統、指望像發達國家那樣嚴重依賴昂貴的醫療

# THE LANCET

June, 2014

www.thelancet.com

## Midwifery

An Executive Summary for The Lancet's Series



對所有國家地區，所有婦女新生兒而言！助產師是提供高品質母嬰照護的重要資源！

干預以改善母嬰結局的發展中國家，中國和巴西是引以為戒的案例。而台灣地區在嚴重的產科醫療介入後，狀況其實類似中國和巴西，midwife-led unit 值得思考。

**推行助產師制度的預期效果**

這是 Lancet 有關助產師制度的第二篇文章。作者應用 Lives Saved Tool(LiST) 估算如果在 78 個發展中國家內推行助產師制度後可以降低的死亡。本研究中，這 78 個國家按照人類發展指數 (Human Development Index, HDI) 分為三塊，中國屬於 C 組 (高 HDI 的國家)。作者選擇 LiST 中的干預以闡述助產師制度實施的範圍，包括：妊娠，產前，臨產，分娩和產後管理及計劃生育。在目前的基礎水平上，無論是輕度的 (modest, 10%)、相當的 (substantial, 25%) 或普遍的 (universal, 95%) 推行情況，所有國家到 2025 年均能降低母親死亡、死產和新生兒死亡。對於低 HDI 國家，如果普遍覆蓋母嬰健康的助產師制度干預 (不包括計劃生育)，可以預防 61% 的母親、胎兒和新生兒死亡。計劃生育可以減少生育和妊娠，其本身就可以預防 57% 的母親、胎兒和新生兒死亡。包括計劃生育和母嬰健康干預的助產師制度可以避免 83% 的母親死亡、死產和新生兒死亡。鑒於專業診療能夠預防增長的死亡病例數量，作者認為，如果能在功能性健康系統 (functional health system) 中實現有效的專家轉診和轉運，助產師制度將能夠發揮巨大的作用。

**通過助產師制度改善母嬰健康**

這是 Lancet 第三篇有關助產師制度的文章。作者檢查了優化母嬰診療框架工作的政策指向，助產師實踐範圍內拯救生命的潛在價值，以及健康系統性改變的歷史性後果，這些後果在那些擴張助產師力量的國家中使得降低母親死亡率成為可能。為母嬰爭取更好的健康結局是有可能的，但需要改善生殖、母親

和新生兒醫療品質，而且普遍的投入衛生經費也非常必要。在這篇報導中，作者提出三項首要的研究區域，並且概述了國家對於助產師及其工作環境、教育、規範和管理的投資如何能改善醫療品質的內容。助產師制度和助產師對於實現國家和國際有關生殖、母嬰和兒童健康的目標至關重要，不論是現在還是在 2015 年以後。



# 敬邀加入：台灣第一個最專業、純產科的次專科醫學會

台灣



母胎醫學會

Taiwan Maternal Fetal Medicine Society

## WHAT,

台灣母胎醫學會(Taiwan Maternal Fetal Medicine Society, 簡稱TMFMS) 依內政部核可設立, 宗旨在於聯繫全台灣從事高危險妊娠、胎兒醫學、產前診斷、產科急重症服務及研究之醫療人員, 加強母胎醫學之研究發展, 進而提昇我國母胎醫學之醫療水準。本學會是繼婦癌科、生殖醫學科、婦女泌尿科後, 台灣第一個純粹屬於產科醫師的次專科醫學會。

## WHY,

母胎醫學專科化已然是國際趨勢, 台灣準備迎接此一潮流。加入TMFMS, 您有機會經由學會認證, 取得台灣第一批母胎醫學專科醫師資格。您的醫院或診所有機會取得「母胎保健醫院」「母胎保健診所」認證。您將有資格參加本學會開辦的高危險妊娠、胎兒醫學、產前診斷、產科急重症之研習和模擬演練課程, 提昇您的母胎醫學專業能力。

## HOW?

凡國內外醫學系畢業, 領有醫師執照, 取得婦產科專科醫師資格後, 並有實際從事母胎醫療保健工作一年以上醫療經驗者, 得申請為台灣母胎醫學會會員。符合以上資格者, 請填具入會申請書, 對摺並貼好5元郵票(經費有限諒請自付郵資) 投遞郵筒或交由郵局投寄本會即可。經資格認定、並繳納入會費及年費後, 您就成為TMFMS正式會員, 享有會員之所有權利。

台內團字第 1020268136 號：本會之目的事業主管機關為衛生福利部

## 孕產前檢測最新技術

## 與世界母胎醫學文獻同步 · 自美國GGI集團零時差導入



### NGS-based PGS

次世代定序之胚胎著床前染色體篩檢

### SNP array

流產物質、產前檢測新趨勢

### UltraPGD

使用Karyomapping技術之超快速胚胎著床前基因檢測

### Fragile X 帶因檢測

婦產科醫學須重視之卵巢早衰與智障基因檢測

服務全台

40%

新生兒

結合全台

95%

產檢院所

至今發出

60萬份

檢測報告

海外達

10國

委託檢測