

## 高齡孕婦產前診斷技術之介紹

### 全球高齡化的問題 ~ 高齡媽媽越來越多

過去的人結婚比較早，現代人則較晚婚，35 歲以上才生小孩並非什麼特殊現象。隨著結婚年齡變晚，第一胎的年齡也隨之往後延，醫學上定義高齡產婦「advanced maternal」為懷孕婦女的年齡大於等於 35 歲[1]。全球在過去的幾十年正邁向孕婦高齡化的社會，義大利平均產婦年齡從 1981 年的 25 歲到 2015 年統計已經達到 31.7 歲[2,3]，同樣的情況也不只發生在歐洲，美國和中國所做的統計也有相同的趨勢[4,5,6]，國內高齡產婦的比例也同樣愈來愈高，根據衛生福利部國民健康署全國出生通報統計年報資料[7]，2014 年 35-39 歲產婦占總人數 20.13%，而 2018 年 35~39 歲產婦所生的寶寶占總人數 25.20%，短短四年內，高齡產婦的比率增加了超過 5%，臺大醫院也觀察到同樣的現象，下圖一為 2010~2018 年臺大醫院產婦平均生產年齡，2010 年的產婦平均年齡是 33.56 歲，到 2018 年的產婦平均年齡是 34.63 歲，可以觀察到產婦的平均年齡正在逐年上升中，依照此趨勢，幾年後臺大醫院超過一半的產婦都是高齡孕婦。



圖一 2010~2018 年臺大醫院產婦平均生產年齡

### 高齡媽媽懷孕危險嗎？

一般來說，隨年齡增長，生育力逐漸下降，且因高齡引發的相關懷孕的併發症也上升，隨著年齡增長的老化現象是無法改變的事實，就如同到了 50 歲以後，罹患高血壓、糖尿病等代謝症候群的人也會急遽增加，這些都是自然老化的一部分。染色體的異常在高齡產婦中的比率就隨著年齡急速攀升，35 歲後排出的卵子因為長久以來處於停滯狀態，常導致出現染色體不分離的現象，因而提高了發生染色體異常的機率，其中最為大家所熟知的即是「唐氏症」。自然流產常見於高齡孕婦中，就是因為自然流產最常見的原因之一即是染色體異常。另外，隨著糖尿病發生年紀的提早以及臺灣地區婦女生育年齡的延後，妊娠糖尿病的發生率節節上升。懷孕期間過高的血糖會通過胎盤影響胎兒，因此將會增加胎兒胎死腹中、巨嬰症及早產的比例。而妊娠糖尿病不止影響胎兒，母體的高血糖更會影響新生兒黃疸、新生兒低血糖及

新生兒加護病房住院率。再者，最令產科醫師聞之色變的子癲前症，最常見於妊娠高血壓的孕婦，是導致母親及周產期死亡率與罹病率的主要原因，這些孕婦以高齡產婦的比例最高。

## 我是高齡孕媽咪該怎麼辦

隨著晚婚及高齡產婦的大勢所趨，醫療科技也同時提供了與時俱進的發展，讓高齡妊娠的夫妻能夠減少不必要的風險，以下以臺大醫院目前所提供的檢查來針對高齡產婦產檢給予建議。

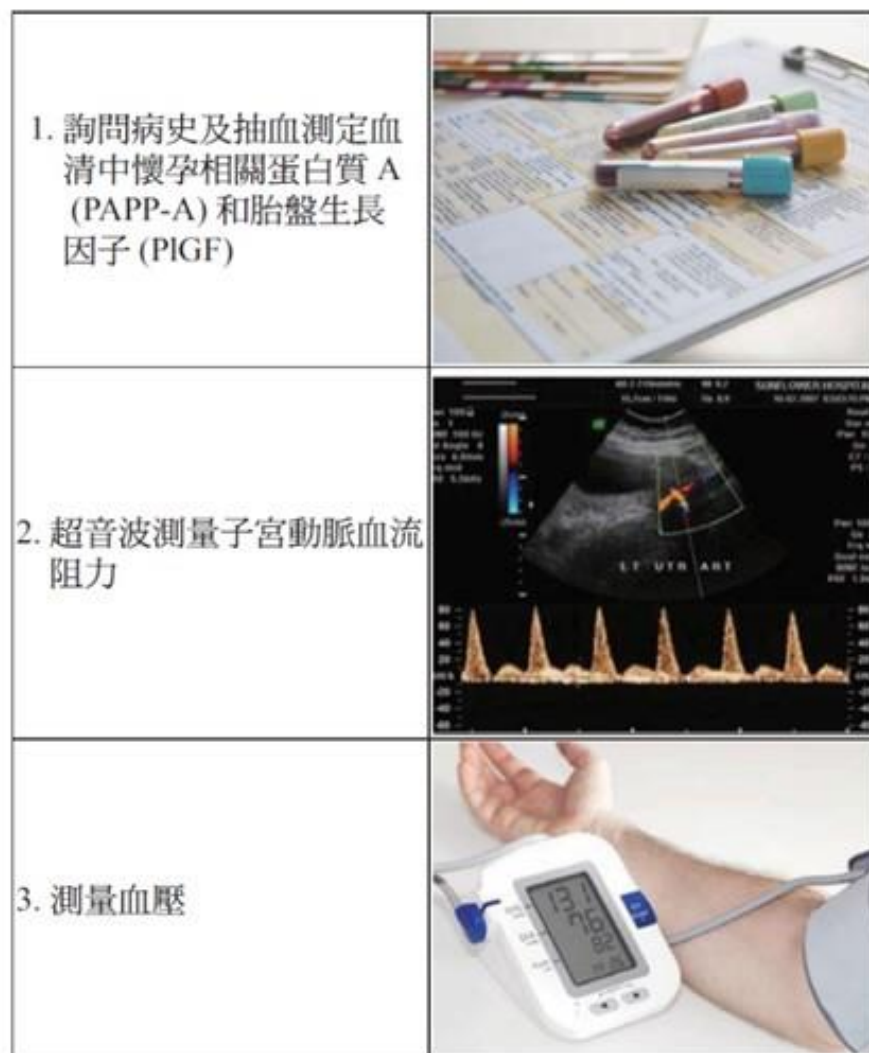
### 一、第一孕期子癲前症篩檢

在已開發國家，子癲前症位居孕期母親死亡原因的首位。此外，患有嚴重子癲前症的母親產下的胎兒約四分之一呈現胎兒窘迫，三分之一為早產兒，且高齡產婦發生子癲前症的機會又會大大提高，因此早期預測子癲前症的發生一直是高齡孕婦產前檢查的重點之一。

子癲前症的根本原因是來自於胎盤。胚胎著床後，會使母體產生胎盤生長因子，讓子宮螺旋動脈擴張以應付胎兒成長過程所需的大量血液供應，但子癲前症患者會有胎盤的子宮動脈血管擴張不佳和胎盤生長因子分泌不足的現象。在第一孕期的第 11-13 週之間，即可藉由用超音波測量孕婦子宮動脈的阻力及抽血檢驗胎盤生長因子的數值來估算此次懷孕發生子癲前症的機率，篩檢流程如下圖二子癲前症篩檢三部曲。

大型研究顯示，第一孕期子癲前症篩檢可以篩檢出 75%早發型子癲前症與 40%晚發

型子癲前症的患者，且根據最新的研究建議，若在早期，即懷孕 15 週之前服用 150 毫克的阿斯匹靈直到 36 週，可大幅降低發生子癲前症的風險[8]。

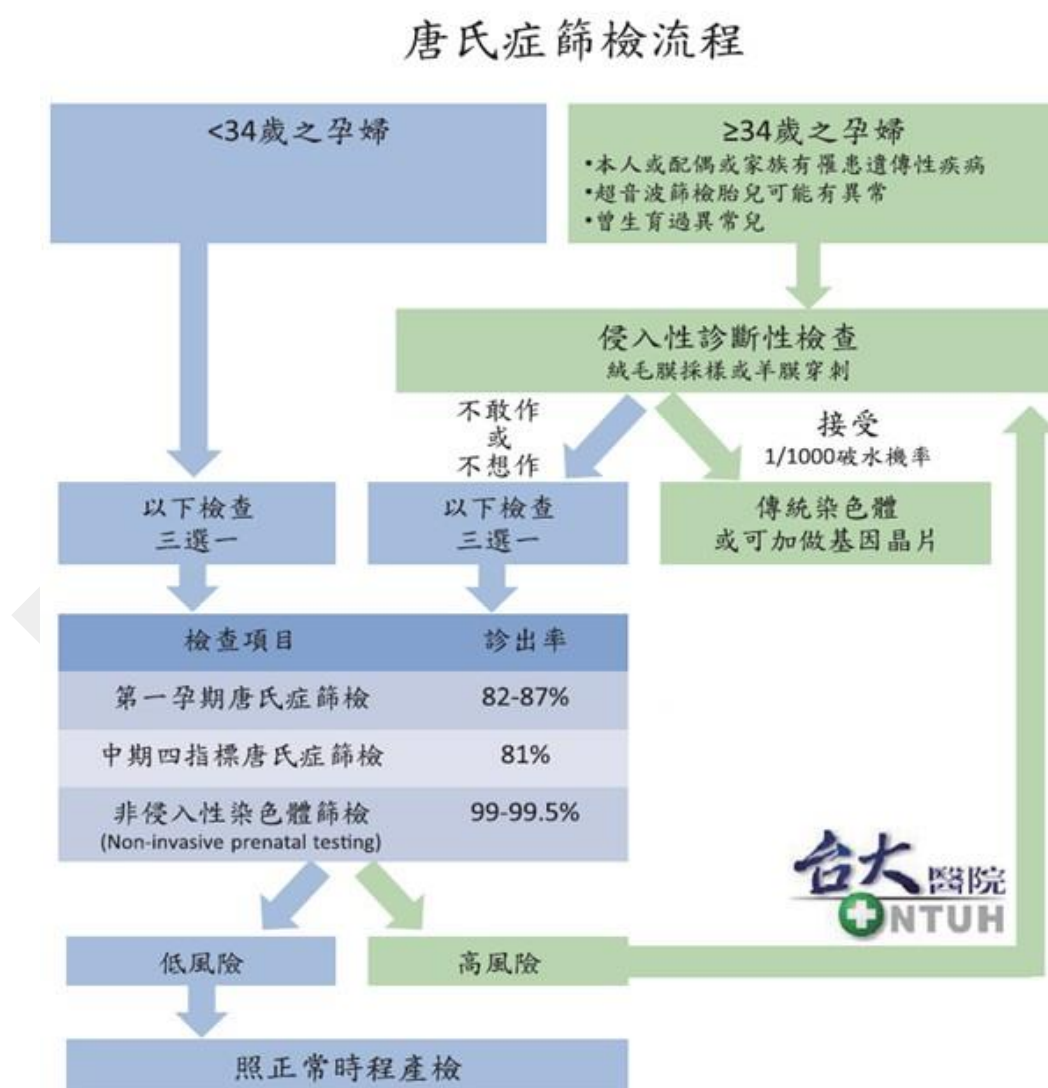


圖二 子癲前症篩檢三部曲（詳細內容可至基因醫學部或婦產部門診進行諮詢）

## 二、唐氏症篩檢

所謂唐氏症是指 21 號染色體因不正常的分離現象，多出了一條，發生率會隨孕婦的年齡急遽上升，因此高齡產婦篩檢唐氏症為產檢一項重要的課題。以下為臺大醫院唐氏症篩檢流程：因自民國 74 年優生保健法施行以後，政府即大力推行 34 歲以上高齡孕婦接受羊膜穿刺術，因此本院建議 34 歲以上孕婦、孕婦本人或家族有罹患遺

傳性疾病、超音波篩檢異常或曾生育異常胎兒應進行侵入性診斷檢查，即為羊膜穿刺術，且可以選擇在做此檢查的同時，加做基因晶片，檢測其他傳統染色體無法看出的微小片段缺失。雖然此侵入性的檢測會有千分之一到三的破水機率，所以有些產婦選擇其他的檢查方式：包括第一孕期唐氏症篩檢、中期四指標唐氏症篩檢、非侵入性染色體篩檢（NIPT），然而這些篩檢偵測唐氏症的準確度較低，因此若這些篩檢結果為高風險，我們仍會建議孕婦接受侵入性診斷檢查，以進一步確診。



圖三 唐氏症篩檢流程

#### (一) 侵入性診斷性檢查

## 1. 羊膜穿刺

細胞分裂時會將 30 億個遺傳密碼濃縮成 23 對染色體，再進行細胞複製分裂。當卵子分裂時，其中第 21 對染色體分裂錯誤多出一條，便會形成唐氏症。懷孕 16-18 週可以接受羊膜穿刺，方法為用很細的針插入羊膜腔中抽許懸浮在羊水中的胎兒細胞進行傳統染色體的培養，為診斷胎兒染色體疾病的黃金準則，且可同時進行傳統染色體分析和基因晶片分析，因為是直接取得胎兒細胞培養出 23 對染色體在顯微鏡下判讀，因此判斷唐氏症的準確率可以高達 99.9%。

## 2. 基因晶片

當細胞複製分裂時，缺少或多出一小段染色體時，則稱為染色體微缺失或重複，例如小胖威利症、狄喬治氏症候群。這些疾病無法藉由傳統染色體的培養被檢測出來，而在做羊膜穿刺時加做基因晶片即可診斷。傳統染色體檢查可以看到染色體的大樣貌，但基因晶片則可以看到微觀的片段，可以給我們更多關於染色體小片段缺失或重複的資訊。

## (二) 非侵入性篩檢

### 1. 第一孕期唐氏症篩檢

懷孕 11-13 週利用超音波測量胎兒頸部透明帶、胎兒心臟瓣膜血流、靜脈導管血流及鼻骨，再加上抽取母親血液，測定血清中 PAPP-A 和人類絨毛性腺激素 ( $\beta$ -HCG) 的值，以估算唐氏症的風險。此檢測方法敏感度達 80-90%，方便簡單又安全，且設籍臺北市的孕婦還有補助此項檢查。

## 2. 中期四指標唐氏症篩檢

懷孕 15-20 週抽取母親血液，測定血清中甲型胎兒蛋白 ( AFP )、非結合型雌三醇 ( uE3 )、人類絨毛性腺激素 (  $\beta$ -HCG ) 和 inhibin A 的值，以估算唐氏症的風險。此檢測方法可篩檢出 81-83% 的唐氏症，設籍臺北市的孕婦也有補助此項檢查。

## 3. 非侵入性染色體篩檢 ( NIPT )

不同於過去，醫師只能以侵入性穿刺檢查取得胎兒細胞，以進行染色體及基因相關的檢查。最新的技術是抽媽媽的血液分離出胎兒的 DNA，將這些 DNA 碎片重新拼湊，可得知胎兒的染色體及基因是否有異常。因為是非侵入性的篩檢，因此給高齡孕婦族群提供了另一項安全的選擇，但要提醒媽咪們的是這是一個風險值的評估，雖然唐氏症篩檢的準確率可以高達 99%，但這個結果仍是一個「相對值」，與侵入性檢查直接做染色體的培養得到的「絕對值」仍有所不同。

### 高齡媽咪別擔心

高齡懷孕的問題並不像治療疾病那麼簡單。隨著老化而引起的身體及卵巢機能衰老，在個人的努力與現代產檢技術進步的幫忙之下，自然也可以健康的懷孕與生產。為了達到這個目標，在懷孕過程中必須做相關的檢查、追蹤與控制，以避免各種併發症的發生。高齡孕婦需擁有事先預防、有效控制併發症的智慧、恆心與努力。對每個階段懷孕會發生的問題做好萬全的準備與預防。經由個人的努力，一定可享有健康的懷孕與生產。雖然高齡妊娠是一項挑戰，但是由於得來不易，同時也是一個祝福。只要我們一同攜手，一起努力，一定可以健康地迎接寶寶的來臨。



孕媽咪們！我們一起加油！（有任何疑問及需要諮詢的媽咪都可以到每天下午的基因醫學部門診喔！）

## 參考資料

1. RCOG (2011) Statement on later maternal age. In: RCOG, editor. Compaining and Opinions.
2. Loghi M, Crialesi R, editors. La salute riproduttiva della donna. Roma: Istituto Nazionale di Statistica; 2017.
3. Sabbadini L. Gravidanza e parto. Roma Istat. 2001;12.
4. Sobotka T. Post-transitional fertility: childbearing postponement and the shift to low and unstable fertility levels. Vienna: Vienna Institute of Demography Working Papers 01/2017; 2017.
5. Shan D, Qiu PY, Wu YX, Chen Q, Li AL, Ramadoss S, et al. Pregnancy outcomes in women of advanced maternal age: a retrospective cohort study from China. Sci Rep. 2018;8:12239. doi: 10.1038/s41598-018-29889-3.
6. Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJK, Curtin SC, Matthews TJ. Births: final data for 2014. Natl Vital Stat Rep. 2015;64:1–64.
7. 衛生福利部國民健康署 (<https://www.hpa.gov.tw/Home/Index.aspx>)
8. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurason S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. N Engl J Med 2017;377:613–622.

基因醫學部主治醫師 戴怡芸