

出國報告(出國類別:訓練)

胎兒微創手術及產前胎兒治療

服務機關：國立臺灣大學醫學院附設醫院

姓名職稱：陳涵英醫師

派赴國家：澳洲

出國期間：112年02月01日至112年03月15日

報告日期：112年4月7日

摘要

自設立以來，臺大醫院母胎兒醫學中心的周產期照護團隊致力於超音波診斷、高危險性妊娠處置、產前遺傳醫學以及胎兒治療。其中前三項領域在各位產科老師的帶領下皆有相當成果。唯獨本院目前胎兒治療之臨床經驗有限。目前僅處置少數胎兒治療，包含: EXIT 手術(Ex utero intrapartum treatment)、胎兒的胸水或腹水抽取、先天性肺部呼吸道畸形施打 Picibanil (OK-432)等侵入性手術，但是在胎兒鏡之技術熟稔和世界先驅仍望塵莫及。

隨著科技日新月異，胎兒鏡逐漸在產前胎兒治療扮演重要角色。除了最廣為人知的雙胞胎輸血症候群雷射血管燒灼術之外，胎兒鏡也可用於治療脊柱裂、胎兒嚴重貧血、先天氣橫膈疝氣等疾病。臺大婦產部的母胎兒醫學中心向以完整且專業的周產期團隊以及準確的超音波技術聞名，也因此時常有轉院求診的孕婦。若能在診斷之後，依據適應症進行合適的產前胎兒治療，給予適切的產前及周產期照護，將使得本院的母胎兒醫學中心服務範疇更臻完整。

此次訓練期間，參與了母胎醫學中心運作及產前診斷。赴澳洲訓練期間，除了學習新技術之外，也觀察到雙方硬體設備異同之處，以及因民情不同而衍生出不同的醫療處置。希望未來能有更多的交流機會。

目次

壹、目的	1
貳、過程	1
一、基本介紹	1
二、超音波	2
三、研究	6
四、胎兒治療	6
參、心得	9
肆、建議事項	10
伍、參考文獻	12

壹、目的

本中心於已有購置胎兒鏡，希望能使胎兒治療更加完善。但是因為經驗不足，所以施行的案例數仍非常有限，且也因技術上不純熟因此器材損耗率較高。在許多處置上仍有缺乏之處需要在有經驗的團隊中學習才能將本院的治療準備標準化。本中心於已有購置胎兒鏡，希望能使胎兒治療更加完善。但是因為經驗不足，所以施行的案例數仍非常有限，且也因技術上不純熟因此器材損耗率較高。在許多處置上仍有缺乏之處需要在有經驗的團隊中學習才能將本院的治療準備標準化。

貳、過程

一、基本介紹

「Mater Centre for Maternal Fetal Medicine」為該國國家級婦幼醫院，其周產期醫學中心致力於高危險妊娠之處置及各項產前胎兒檢查及治療。在 2018 年更是發表第一例在子宮內微創修補脊柱裂的案例。據統計，該中心一年約生產 12000 名新生兒，且接收東澳大部分胎兒異常的轉診與治療。每年有數十例雙胞胎輸血症候群的治療，而其他包含子宮內胎兒輸血、脊柱裂手術等也都有顯著的治療成果，本部獲其中心主任 Glenn Gardener 醫師之同意，得派員前往觀摩學習。

Mater 醫院，共有 7 間分院，創立於 1911 年，致力於服務昆士蘭州的民眾。與昆士蘭大學有專屬的學術及教學合作。母胎醫學中心則是坐落於布里斯本南岸，是昆士蘭州最大的母胎醫學中心。目前是昆士蘭州單獨生產數量最多的醫院。產科醫師有 13 位，負責一般生產。目前母胎醫學中心共計五位醫師顧問、三位研修醫師、四位助產士及十位超音波技術員，產房設有十五床分娩室，年分娩數約一萬兩千件，剖腹產率約三到四成。

Dr.Glenn 是在英國受訓的母胎醫學醫師，主要的業務是胎兒治療。

自 2018 年他在美國和歐洲進修胎兒脊柱裂治療後，已經將其技術帶回 Mater 醫院並建立完整團隊，包含麻醉科、助產士、整形外科和神經外科。Dr. Kumar 則是負責研究及臨床計畫，且在 Queensland University 擔任婦產科主任。他所主導的研究室共有約 10 位博士生，同時有約 15 位研究型助產士。Dr. Chua 則是昆士蘭州唯二的醫師同時擁有產科及婦科超音波證照訓練。他對於超音波見解、教學切入角度以及輸卵管攝影都是在當地高度知名且在住院醫師之間是很熱門的醫師。

下圖：母胎醫學中心成員

Dr Glenn Gardener	Dr Sailesh Kumar	Dr Scott Petersen	Dr Joseph T Thomas	Dr Jackie Chua
Director	Professor	Senior consultant	Senior consultant	Senior consultant
				

二、超音波

澳洲承襲英國的醫療制度為公醫制(National Health Service, NHS)由各澳洲州政府負擔花費，讓全民都可享有醫療服務的制度，從看診、手術、住院、社區保健、生產等通通都是費用相當低廉的，然而看似費用低廉的背後，其實是相當大的國家財政支出，而這些支出又來自納稅人的稅金。澳洲患者往往得面對漫長的等待，因為看病是採 “註冊制”，也就是患者必須先登記到指定的家醫診所下預約看病，碰到想轉診大醫院時，也要先經過所屬家庭醫師(general practitioner, GP)的看診後才能進一步轉診。相較之下，台灣的就

醫方便性就略勝一籌。

Mater 醫院的公立孕產婦都是經由基層醫療人員 (家庭醫師 GP、助產士 midwives) 所轉介而來。由於它是個研究中心，所以除了常規產檢，同時也有一些研究在進行中，因此產檢的內容很多元化。在澳洲，約第 8 週時確定妊娠周數的第一次超音波是要付費的。此外，妊娠 11-13+6 週的產檢只有包含常規的基本血液、血型、B 型肝炎、C 型肝炎、梅毒及尿液檢查。非侵入母血檢測、唐氏症的篩檢和子癩前症篩檢都不是強制建議的(nuchal translucency scan + maternal serum biomarkers)。在 11~13+6 週的這次超音波檢查，除了看胎兒心跳、頭臀長，還包含了整體器官解剖構造評估、靜脈導管、臍動脈及看是否有篩檢子癩前症而加做子宮動脈多普勒超音波(doppler in ductus venosus, umbilical artery and uterine artery)。整個檢查流程費時約 25~30 分鐘。再根據篩檢結果決定是否進行侵入性的絨毛膜採樣(chorionic villous sampling, CVS)、羊膜穿刺(amniocentesis) 以做確診或只需要非侵入性產前染色體檢測(non-invasive prenatal testing, NIPT, 準確度 99%)。

產檢超音波掃描都是在母胎醫學中因進行，總共有 1 間臨床研究收案辦公室，2 間胎兒心率檢察室，11 間檢查室(scan room)，若有需要侵入性治療(胎兒輸血、絨毛膜取樣、羊膜穿刺或胎兒體外轉位術等)也都是在檢查室完成。大部分的唐氏症篩檢超音波都由超音波技術員完成，所以孕婦可能從頭到尾在診間都是沒有見過醫生的，從懷孕到生產的過程，每次見到的助產士也都會不同，就連產檢超音波也不是從頭到尾都是同一個超音波技術員檢查的，因此病歷紀錄就十分的重要，這樣才能夠提供足夠的資訊給下一位工作同仁，方便後續的作業。每周一中午有遺傳諮詢討論會，周二早上是母胎醫學中心與住院醫師的晨會，周三早上有母胎醫學工作討論會，週五中午是與新生兒科/影像科的討論會，週五下午下午是母胎醫學中心教育訓練時段。每個月會有一次與小兒心臟科的案例討論會。

下圖: 超音波檢查室



下圖:每週母胎醫學中心/新生兒/影像科討論會



下圖: 胎兒心律監測室



下圖:每週日程表

Updated 09.02.2023		MFM Consultant/ Fellow Roster 2023					Medical Week 4	
		Monday 13.02.2023	Tuesday 14.02.2023	Wednesday 15.02.2023	Thursday 16.02.2023	Friday 17.02.2023	Sat 18.02	Sun 19.02
MFM	AM	Gardener Kumar	Thomas Cincotta	Petersen Chua	Petersen Thomas	Petersen Thomas		
MFM	PM	Petersen Kumar	Gardener Cincotta	Thomas Chua	Petersen Kumar	Petersen Thomas		
Morning Education	7.30am							
ADMIN/ Research	am pm	Petersen Gardener	Kumar Gardener	Kumar Mater /UQ Kumar/ Gardener	Thomas	Kumar Mater UQ Gardener		
Session Off	am pm	Thomas Thomas	Petersen Petersen	Kumar Kumar	Gardener Gardener			
Radiology Registrar Charles Beames	am pm	Scan MFM Scan MFM	Scan MFM Scan MFM	Scan MFM Scan MFM	Scan MFM College Training 2-5pm	EPAU Scanning MFM Education		
Clinical Observer, Dr Monica Chen		Glenn Ditt Sailesh	Reby Ditt Glenn	Neonatology then Jackie Joseph	MFM Midwives Sailesh + Fetal Echos	Ob Med Clinic Education (Joseph)		
EPAU		Kumar	Cincotta	Chua	Petersen	Thomas		
MFM ON CALL		Gardener	Kumar	Thomas	Petersen	Gardener	Gardener	Gardener
Hatch on Call		Gardener	Kumar		Petersen		Gardener	Gardener
SONO ON CALL		JC	EH	EC	RC/MC	ALT	ALT	ALT
On Leave			Cincotta ARL					
ANC	am pm	Swan	Gardener	Thomas Petersen	Jesrine Hong anc			
On Call Fellow		Phoebe	Phoebe	Phoebe	Phoebe	Phoebe		
Ward Fellow		Phoebe	Phoebe	Phoebe	Phoebe	Phoebe		
Phoebe	am	ANC	MFM (C)	Neonatology Admin / Research/ Scholarly elective	MFM (C)	Obstetric Clinic Scholarly elective/ Present the Multidisciplinary Meeting		
Swan	pm	MFM (C)	MFM (C)		Prepare the MFM Meeting			
James	am	MFM (EPAU) Admin / Research/ Scholarly elective	MFM (S)	MFM (S)	MFM (S)	Delivery Suite		
Aridas	pm		MFM (S) Scan list	MFM (S) Scan list	OFF	Delivery Suite		
Ultrasound Fellow		James	James	James	James	James		
MFM Meeting								
Notes Etc		Mei day off						

三、研究

作為觀察員，我的活動範圍主要是在門診、超音波檢查室及胎兒手術室。但是門診的預約量已經可以讓一整天的生活相當充實。這裡的研究主要是由 Prof.Kumar 所主持的胎兒生長門診為大宗。他目前有兩位博士班學生全職在母胎醫學中心收案做研究。可以看到國際級的大師如何從研究方法開始到準備收案及收案的過程，也是相當令人興奮的。

四、胎兒治療

脊柱裂 (Spina bifida) 為一種神經管發育缺陷 (Neural tube defect, NTD)，兒童其脊椎骨會有一節或多節的背部缺口。其成因為胚胎發育第三周時原本會發育為腦與脊髓的神經管閉合出現異常，導致胎兒背部皮膚、肌肉、脊椎、脊髓膜及神經發展出現狀況，最後病童的背部出現各種型態不同的病徵，目前可分為開放性脊柱裂及隱性脊柱裂兩種。脊柱裂成因多元，很難歸因於單一成因；風險因子包含：多基因的遺傳、媽媽過度肥胖、懷孕時服用抗癲癇藥物、懷孕過程缺乏葉酸等。自 1997 年，全世界已經有超過 200 例胎兒接受子宮內脊柱裂修補手術。2019 年 MOMS 研究經過長期累積案例發表研究證實這樣的子宮內脊柱裂手術相比出生後才做手術對於新生兒之後成長發育有顯著的改善。Mater 醫院從 2019 年開始自美國引進這項胎兒治療，迄今有 17 個案例，目前出生滿 4 歲的胎兒們也都定期回診追蹤，生活功能良好只需要下肢特殊鞋具的輔助。此手術除了需要有專門的麻醉科、母胎醫學中心團隊之外，也需要合併整形外科及神經外科醫師共同處理胎兒脊椎的修補。根據 Mater 母胎醫學中心統計，這群產前治療的胎兒在出生後沒有人需要做再次手術。

雙胞胎輸血症候群(TTTS)在單絨毛膜雙羊膜型(monochorionic diamniotic；MCDA) 發生率約 8~10%。在羊水減積(Amnioreduction)之後會自發性緩解的

機率約 20~30%和保守性療法相差不多，因此主要保留給明顯症狀的婦女。在第 II、III、IV 期的雙胞胎輸血症候群且妊娠 26 周以前的案例雖然經過雷射手術的破水、早產機率有 15~20%；但是沒有治療的死亡率高達 90%，做手術後至少一個胎兒可以存活的機率變成 70%，兩個胎兒都可以存活的機率約 50%。

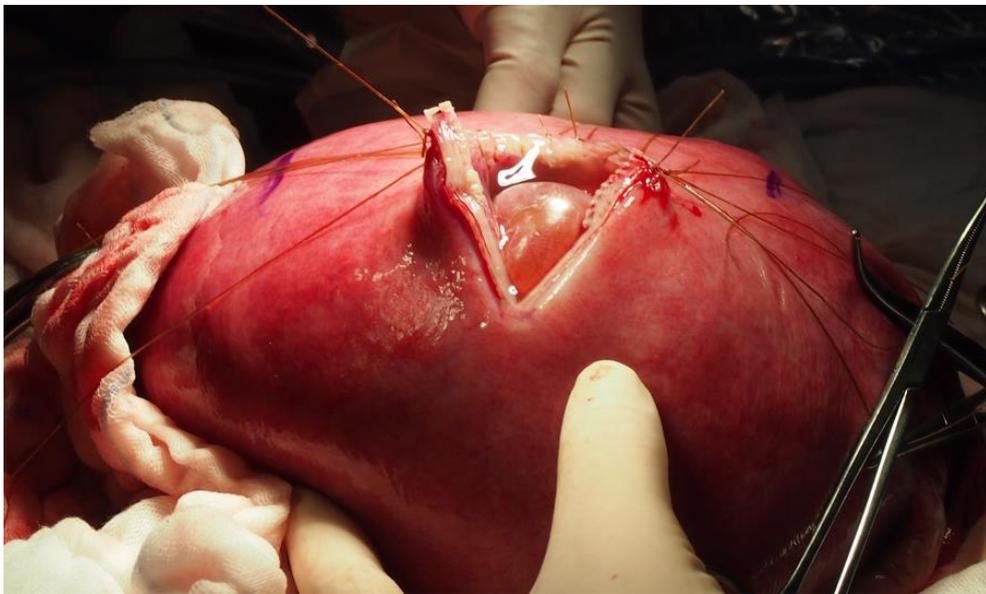
下圖：雙胞胎血管雷射手術



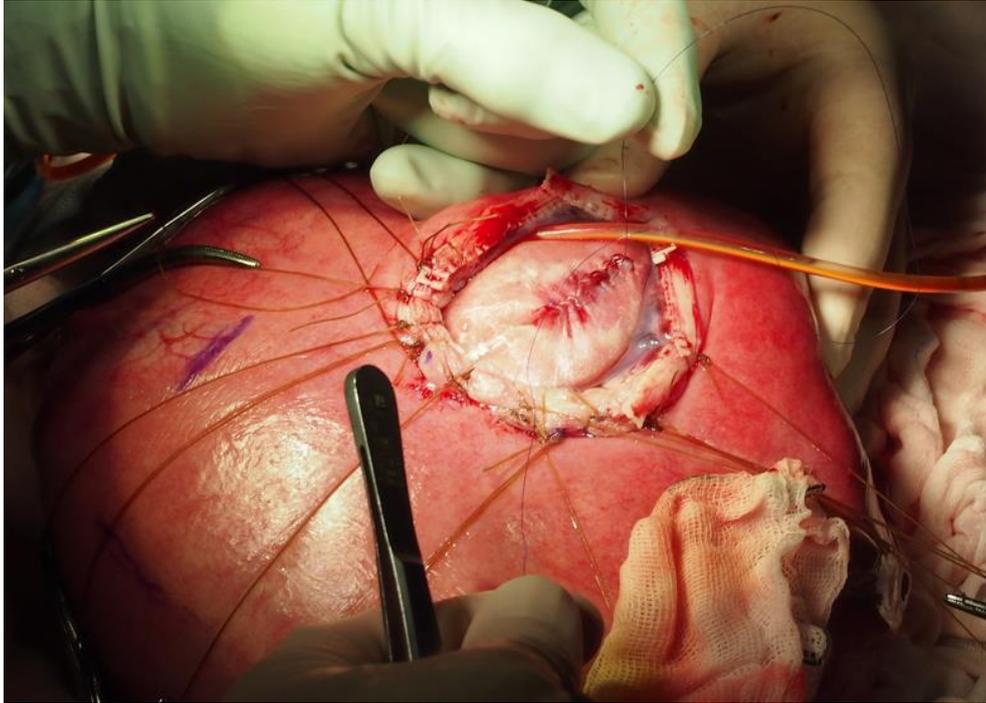
下圖：雙胞胎血管雷射手術術中照片



下圖: 脊柱裂手術(修補前)



下圖: 脊柱裂手術(修補後)



參、心得

很高興台大醫院提供了住院醫師出國參與國際學習的機會，讓我有機會前往在澳洲 Mater 醫院的母胎醫學中心臨床見習，見習的課程排得非常豐富，每天從早上八點排到下午五點，大部分是臨床見習，見習的討論都非常精彩，往往引發熱烈的討論與迴響，見習的主題包括了胎兒醫學的胎兒治療、基因診斷、染色體異常、胎兒生長遲滯的照顧等等。此外，Mater 醫院為產學界的先驅，在 Prof.Kumar 的帶領下每年都有許多重量級研究論文發表於婦產科醫學界的重要期刊。

對於這次見習的內容，有些較為熟稔的很容易進入狀況，但也同時發現更多自己陌生的領域，當議題觸及生化、代謝甚或基因時還是有點似懂非懂，深感此胎兒醫學領域之廣、分工之精，期許自己能在崗位上好好學習，精進自己，才能有機會向大家分享更多資訊。除了見習外，最大的收穫就是和各國的醫師交流，了解其他國家胎兒醫學發展的狀況。而參加國際見習，新知的獲得當然是其中之一，幫助更大的，是開開大家的眼界，了解一下現

在人家都在做什麼，學習一下別人作學問和研究的態度，並且和其他國家的人才認識交流，如此常會刺激學習上進的動力，而不會因為在安逸的環境中待太久，而成為井底之蛙並引為自滿不求進步。

其中有機會更是拜訪了兩間不同體系的醫院。第一個是地區型的大型醫院，他們的母胎中心才剛開始兩年。可以看到案例通常是在地需要頻繁追蹤胎兒過大、過小或是母體合併其他內科疾病。在這家地區醫院相對就比較沒有胎兒治療的領域，但是他們也是積極參與整個昆士蘭州基因和核磁共振會議的處置和諮詢。第二個是在地私人超音波診所。可以發現在私人診所照顧品質和一般大醫院不同，不過值得注意的是非放射線照射的子宮腔、輸卵管評估。可以用鹽水輸注子宮腔和非放射線顯影劑兩種方式分別評估子宮和輸卵管是否通暢或是有沾黏。方便、沒有放射線且婦產科醫師可以直接發報告都是這個技術的優勢，值得未來引進本院。

肆、建議事項

在澳洲的母胎醫學中心觀察的這些時日，深感有一些臨床上診療不同之處值得台灣借鏡學習的，以下分成幾點說明。首先，不論年紀高低，都應建議所有的妊娠都要做非侵入性母血檢測(NIPT)做為篩檢常見三染色體症(Trisomy)的第一步。這和台灣現行 34 歲以上才建議羊膜穿刺不同。政策補助考量是其中一點，但是若能提高台灣在地檢測 NIPT 時的篩檢敏感性(sensitivity)與特異性(specificity)就更能對婦女民眾有所助益。再者是單一羊水最深徑(SDP)已經經研究證實比羊水指數(AFI)更能夠表現羊水真實的狀況和胎兒是否發生預後不良更有關係。為了提升照護品質，應該考慮將現行產科超音波的檢查作相關調整。第三，Professor Kumar 在他的研究中也提到在許多胎兒生長遲滯的研究當中都有使用子宮動脈血管阻力係數(pulsatility index, PI)當作診斷要件，然而值得臨床醫師研究的是這樣的檢

查對於之後處置、預後是否真的有影響呢？對於目前國際指引上常用來評估胎兒狀況的 PI, MCA PSV, DV 血流在該妊娠周數的百分比表現，也應引進相關電子作業系統更為精確，且能及時提供患者更多決定是否生產的證據。Professor Kumar 也預計於今年在主流婦產科醫學期刊發表針對 Large for gestational age (LGA)的胎兒建議在第 38 周就催生最能有效降低新生兒併發症。對於 Small for gestational age (SGA)的胎兒則是分為<3 個百分比者就應該在 37 周生產，在第 3~10 個百分比之間則建議在 38 周生產。第四點，以往對於妊娠糖尿病總是建議以胰島素做為第一線的治療方式，但是近年已經有臨床試驗 Mighty trial 證實第二型糖尿病婦女服用 Metformin 做為血糖控制，對婦女、胎兒併發症發生率以及將來成長都和使用胰島素的組別相比沒有差異。第五點，常規的評估婦女住院罹患靜脈栓塞的風險。基本上都會建議住院婦女穿上壓力襪做初步預防。曾經在孕期中患有靜脈栓塞的婦女會建議給予治療劑量六個月，屆時如果還沒生產則會評估過沒有殘留血栓後下調藥物劑量為預防性的劑量，生產後再注射 6 週即可。而通常在婦女生產後 6-10 小時就打回全劑量的抗凝血劑。第六點，在測量子宮頸長度的切面應該可以看到 supravaginal 和 infravaginal 子宮頸。在對於需要還紮手術的子宮頸，適當的評估後可以施行 Shirodkar 還紮術是今年在國際期刊才剛發表的要點。第七點，針對高層次時發現有三倍體的軟指標不見得一定要做侵入性檢查。就目前已發表的文獻來看，許多軟指標已經沒有其意義。目前 Mater 母胎醫學中心只針對頸部透明帶>5mm 或是沒有鼻骨者建議做羊膜穿刺鑑定。

伍、參考文獻

1. Villar, J. et al. (2016) “Intergrowth-21st very preterm size at birth reference charts,” *The Lancet*, 387(10021), pp. 844 – 845. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00384-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00384-6).
2. Kingdom, J.C. et al. (2018) “A placenta clinic approach to the diagnosis and management of fetal growth restriction,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 218(2). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.575>.
3. Flatley, C., Kumar, S. and Greer, R.M. (2018) “Reference centiles for the middle cerebral artery and umbilical artery pulsatility index and cerebroplacental ratio from a low-risk population – a generalised additive model for location, shape and scale (GAMLSS) approach,” *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32(14), pp. 2338 – 2345. Available at: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1432590>.
4. Boulvain, M., Irion, O. and Thornton, J.G. (2016) “Induction of labour at or near term for suspected fetal macrosomia,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022(8). Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000938.pub2>.
5. Peddi, N.C. et al. (2022) “Intrauterine fetal gene therapy: Is that the future and is that future now?,” *Cureus* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.7759/cureus.22521>.