

# 反覆性流產的評估與治療

台中榮總婦產部研究醫師 宮曉帆  
台中榮總婦產部生殖醫學科主任 陳明哲

反覆流產對於患者夫妻無疑是很大的心理創傷及痛苦的經歷。一般臨床上懷孕婦女的流產率高達15-25%，其中少於5%會發生連續兩次的流產，而只有1%的族群會發生連續三次的流產。大部分的流產屬於偶發性，而這種偶發性流產一般是因為染色體基因異常而自然淘汰的結果。因此，僅有一次10週前偶發性的流產一般不需要進一步評估。

統計上，發生一次流產，下一次再發生流產的機率約 15 %；連續2次流產，下一次在流產率為17到31%；連續3次則會提高到25-46%。反覆性流產的定義在流行病學研究一般是指連續三次或三次以上的自發性流產，在臨床上，如果連續兩次都流產，即會考慮進行下一步的評估。然而，經過審慎評估，仍有一半以上的病人無法找到明確的原因。重要的是，即使是原因不明的反覆性流產，之後成功懷孕的活產率仍可高達50~60%以上。

發生流產或反覆性流產有許多可能的病因，包括解剖學上器官(子宮、子宮頸)異常(15~20%)、基因(染色體)異常(2~8%)，內分泌失調(8~15%)，遺傳性易栓塞體質(3~4%)，自體免疫疾病(如抗磷脂抗體症候群)(18~20%)，感染性疾病，以及其它因素如有害性環境因子(煙、酒、咖啡因、過度壓力?)及肥胖，精子品

質不良等等。許多因素也非絕對有關，每次發生的原因也可能不同，經過仔細檢查之後也仍然有約一半的患者是原因不明(~50%)。病患的年齡，尤其是卵巢功能的評估值得關注、卵子品質不佳及隨之而來之胚胎染色體異常率增加也是重要的原因。流產發生的週數也和不同病因有相關。以下就各點在臨床上的應用與診治——作簡介：

## 一、染色體異常

大部分的流產是屬於偶發性的染色體異常，其中真正源於夫妻雙方染色體異常的機會很低。在這些偶發性的染色體的異常中，大部分是三染色體，而三染色體的發生率和懷孕時的年紀有關。統計小於三十五歲的婦女，在六至十二週之間，發生流產的機率約9%到12%。但超過三十五歲，隨著三染色體異常機率增加，流產風險也隨之增加。估計超過四十歲的婦女，流產率會高達50%。

在評估反覆性流產的原因時，可考慮接受染色體檢查，統計約有2-5%的夫妻有平衡型交互轉位或平衡型羅伯遜轉位。當發現有這些染色體結構異常時，可尋求進一步的遺傳諮詢。當發現夫妻有一方有染色體結構異常時，可以考慮作著床前胚胎遺傳診斷、羊膜穿刺，或絨毛膜採樣檢查。治療上可考慮結合試管嬰兒技術及著床前

胚胎遺傳診斷，從中挑選染色體正常的胚胎。當然也可考慮使用捐贈的卵子或精子。

## 二、抗磷脂抗體症候群

抗磷脂抗體症候群和反覆性流產有關。診斷標準須符合一項臨床標準加上一項實驗室標準。

臨床標準：1. 血管栓塞；2. 懷孕相關的問題

- a. 一次或一次以上正常型態的胎兒於懷孕十週以後不明原因地死亡，胎兒之外觀體檢或超音波檢查正常。
- b. 一次或一次以上正常型態的胎兒於懷孕三十四週以前因為嚴重的子癲前症或胎盤功能不良造成早產。
- c. 連續三次或三次以上於懷孕十週以前發生不明原因的流產，而非因解剖構造，染色體(母親或父親)或荷爾蒙異常所引起。

## 實驗室標準

1. 間隔12週以上，有2次或2次以上血液中出现狼瘡抗凝血因子(lupus anticoagulant)。
2. 間隔12週上，有2次或2次以上血液中出现抗磷脂抗體 (anticardiolipin antibody) IgG, IgM 且數值 超過40 GPL, 或大於正常參考區間百分之99分位以上。
3. 間隔12週上，有2次或2次以上血液中出现 anti-beta2 glycoprotein-I antibody IgG, IgM, 大於正常參考區間百分之99分位以上。

一般在反覆性流產的病人有5-20%會出現抗磷脂抗體，也有報導數據是落在8-42%。抗磷脂抗體症候群患者需給予低劑量阿司匹靈及

肝素(普通未分段肝素或低分子量肝素)治療。類固醇或免疫球蛋白並未證明足以提高活產，所以不被建議使用。

## 三、解剖結構上的因素

先子宮構造異常和第二孕期的懷孕失敗有關，但對於第一孕期流產的相關性仍不明。先天穆勒氏管異常包括單角子宮、雙子宮、雙角子宮、隔膜性子宮、弓狀子宮。這些異常可經由子宮輸卵管攝影、核磁共振或3D立體超音波診斷。統計上先子宮異常在一般族群佔4.3%，在反覆性懷孕失敗的族群(2或2次以上)佔12.6%。縱膈子宮發生流產機率为44.3%，雙角子宮為36%，弓狀子宮為25.7%。縱膈子宮可考慮接受子宮鏡手術切除縱膈，矯正後可增加活產率達83%。

此外，臨床上對於因阿休曼症候群、子宮黏連、子宮肌瘤、子宮息肉而懷孕失敗的病人，治療是否可改善懷孕失敗率仍不確定。目前的共識是可手術矯正明顯的子宮缺陷問題，對於無法用手術矯正的情況，可考慮試管嬰兒加上代理孕母。

## 四、遺傳性易血栓傾向

當病人過去有靜脈血栓病史或是一等親家屬有高風險易血栓體質，可以考慮篩檢是否有先天性易血栓傾向，如Factor V Leiden、prothrombin gene mutation、蛋白質C、蛋白質S、antithrombin 缺乏症。流產和血栓的傾向似乎有關，但在回溯性的研究並未被完全證實。因此目前對於反覆流產的病人，並不建議常規性檢查是否有容易血栓的傾向。遺傳性

易栓塞體質患者之治療方式仍有爭議，使用肝素進行抗凝治療在第一孕期之重覆性流產患者未獲證實，但在第二孕期之重覆性流產患者則可以改善其活產率。

## 五、荷爾蒙和代謝因素

建議母親有內分泌疾病，如糖尿病、甲狀腺疾病應評估並治療。甲狀腺機能不足者應補充甲狀腺素。然而，控制不良的糖尿病會增加流產風險。糖尿病患者應控制好血糖，糖化血紅素正常時再懷孕。高泌乳激素血症因為會影響下視丘垂體卵巢軸，干擾濾泡形成及卵子的成熟，治療上可使用多巴胺作用劑，使泌乳激素回歸正常，改善懷孕的成功率。黃體期較短，也和重複性流產有關。以黃體素補充來預防偶發性流產是否真正有效仍待更多之臨床證據來證實，但是黃體素補充用在治療不明因素之反覆性流產，目前初步是肯定它的療效。使用hCG注射補充則缺乏有效證據。

## 六、感染因素

溶尿尿漿菌Ureaplasma urealyticum、人型支原體Mycoplasma hominus、披衣菌Chlamydia、Listeria monocytogens、Toxoplasma gondii..等都曾在偶發性流產的婦女陰道或子宮頸培養及血液發現，目前並沒有發現感染和反覆性流產有關。因此，並不建議常規性去篩檢這些病原菌。

## 七、男性因素

一些精液檢查、精子型態檢查並不能預測反覆性流產。男性年紀較大或是一些環境因素，如外在環境過熱、暴露到有毒物質、睪丸

精索靜脈曲張，及在精液中增加反應性氧化物，有時可見有DNA碎片。然而，目前在試管嬰兒中精子DNA碎片和流產的相關性還未明。並不建議例行性檢查精子染色體及DNA碎片。

## 八、精神上的因素

反覆流產會造成夫妻精神上的負擔，也會讓婦女較容易有生氣，憂鬱，焦慮，感覺悲傷及罪惡。研究指出，接受密集親切的醫療照護及支持，懷孕成功率似乎比較好。

## 九、一些異體免疫反應

### (Alloimmune)的檢查項目

如夫妻雙方的人類白血球抗原、胚胎毒性因子、蛻膜中的細胞素、抗先生之淋巴球抗體，目前仍在研究中，但仍未被證實與反覆性流產有關。先生白血球免疫療法及靜脈注射免疫球蛋白(IVIG)對反覆性流產也未被證實有確切的幫助。

## 十、生活型態、環境、職業

抽菸對滋養層功能有不良影響，會增加偶發性流產率。對於自然受孕的婦女，肥胖也會增加重複流產機率。古柯鹼、酒精、咖啡因也會增加流產機率。

至於不明因素之反覆性流產患者目前並無特殊有效藥物治療方式，縱始使用人工生殖及著床前胚胎篩檢也無法有改善活產機率，然而只需給與足夠的關懷和支持，在特別門診的仔細觀察下，下一次懷孕成功活產的機率大約可達65%，心理的支持仍有其正向的意義。

+