

面對復發性流產～ 了解真相、破除迷思

◎林口長庚基因醫學中心主任 鄭博仁



現職

長庚大學醫學院婦產科部定教授

長庚醫院基因醫學中心主任
台灣母胎醫學會創會理事長
亞太母胎醫學基金會董事長
中華民國醫用超音波學會理事長

台灣婦女健康學會理事長

隨著婦女婚孕年齡的上升，在晚孕、晚育的社會條件驅使下，自然流產、胚胎發育不良、胎死腹中、死產等懷孕中不幸的醫療結果其發生率也必然性的提高。

面對一次、兩次或多次的不良妊娠結果，失望、沮喪、焦慮、無助和不安，是相當多孕婦及家屬都可能會經過的心路歷程。渡過了流產後的心情低潮；接下來，更重要的是如何正確的準備、規劃、並迎接下一次孕育的到來。

「了解病因、正確診斷、精準治療」，是我給這一群徬徨無助的復發性流產婦女、家屬，以及在醫療端提供諮詢服務、協助孕產夫婦的專業醫療人員最中肯的建議；因為這三者之間環環相扣，息息相關；也就是在實證醫學的基礎下，透過科學檢驗、檢查，找到明確病因後，進行個別化的治療，才不致於走冤枉路、花冤枉錢、吃冤枉苦。

我們可以把自發性流產的原因歸為四大類：偶然、必然、使然和釋然。

● 自然流產的偶然

人類受孕的基本條件是要有女性的配子（卵子）和男性的配子（精子）結合。女性的卵子來自卵巢，卵巢具有相當多的卵原細胞；而每個月週期，卵原細胞便開始進行染色體複製，形成初級卵母細胞；接著，初級卵母細胞進行第一次減數分裂，形成一個次級卵母細胞和一個極體，再經第二次減數分裂，形成

一個卵子和三個極體。卵巢在進行卵原細胞的染色體複製及減數分裂，形成卵子的過程中，經常會出現染色體分配不均的現象，形成染色體數目異常的卵子。這一類的卵子一旦和精子結合，即形成染色體不整倍型（三體症、單體症或三倍體等）的異常胚胎，很容易在懷孕早期形成發育不全的胚胎，出現自然流產。隨著婦女年齡的增長，異常卵子形成的機率也明顯上升。

這一類先天即存在著一定比率的異常卵子，進而導致不良胚胎而發生的自發性流產，就是所謂的「偶然」性自然流產。此一情況，每一個婦女都有可能碰到，年齡愈大，遇到的機會愈高；無法治療，也不需治療；只要順其自然，再接再厲。

● 什麼是復發性流產

醫學上在定義復發性流產或習慣性流產時，通常會先排除掉因染色體非整倍體因素所導致的胚胎異常。所謂的復發性流產，就是連續兩次或兩次以上的妊娠失敗。事實上，偶發性妊娠喪失相當常見，發生率可高達 50% 以上，但其中只有 5% 的夫婦符合復發性流產的診斷，而需進一步處置。因此，一旦碰到胚胎發育異常的情況，而這對夫婦又有強烈再孕育的意願，或想及時了解流產原因時，應考慮將流產胚胎或絨毛進行染色體核型分析，以確定是否僅屬於染色體非整倍體的偶然性流產，或可能為復發性流產，必須再進一步找尋其他的流產原因。

● 自然流產的必然

自然流產的遺傳病因，除了最常發生的偶然性染色體非整倍體異常外，尚包括其他的染色體結構異常（染色體缺失、大重覆、插入、不平衡性易位等）、單基因異常，以及表現出表觀遺傳異常的微 RNA 或基因功能的缺陷。其中，染色體結構異常可透過流產胚胎檢體的染色體核型分析，以及基因晶片（拷貝數分析）加以確認；這一類的個案夫婦皆應進一步接受染色體核型分析。臨床上，可發現部分的胚胎染色體結構異常，是因夫婦其中之一擁有染色體平衡性易位所導致，約佔復發性流產的 2~5%。夫婦之一為染色體平衡性易位若受孕後，胚胎的染色體可能出現不平衡性易位缺失、不平衡性易位重覆、平衡性易位以及正常這 4 種狀況。前兩種狀況的胚胎通常無法正常發育成長，而表現出早發性流產、萎縮或畸形等，可以說是一種「必然」性的自然流產。

平衡性染色體易位的夫婦仍有 50~60% 的機率得到染色體拷貝數正常的健康胚胎；但是，每一次懷孕都應該接受完整的產前診斷，確認胚胎的染色體狀況。如果，不平衡性染色體易位的情形重覆發生，則可以考慮透過胚胎著床前基因診斷 PGD，或配子捐贈的方式來受孕。

● 自然流產的使然

有 3 種類型的復發性流產病因，包括：器質性疾病、抗磷脂綜合症和遺傳性易栓症缺陷，可透過找尋明確的病

因，並針對病因進行精準的矯正治療，降低流產的再發生率。醫學上認定這些病因，和復發性流產兩者之間有強烈的因果關係；這也就是所謂的「使然」性自然流產。

導致復發性流產的器質性病因而，包括：子宮畸形、中隔子宮、雙角子宮、子宮內膜息肉、影響子宮腔結構的平滑肌瘤、子宮腔或子宮頸沾黏；以上病因可藉由骨盆超音波、子宮輸卵管攝影、子宮鏡、三維超音波來確定其診斷與流產的相關性後，並考慮使用手術祛除病灶。

抗磷脂綜合症（antiphospholipid syndrome；APS）是導致復發性流產最常見的病因，約佔其中的 15%。抗磷脂綜合症的診斷必須完全符合以下兩個臨床條件和檢驗標準：

一、不良產科病史

連續 3 次或 3 次以上於懷孕 10 週前排除胚胎染色體異常之自然流產；1 次或 1 次以上於懷孕 10 週以上之外觀正常且排除染色體異常之胎兒喪失；1 次或 1 次以上因胎盤因素導致懷孕 34 週前早產。

二、抗磷脂抗體

具有狼瘡抗凝血因子、抗心脂抗體、抗 B2 糖蛋白 I 型抗體異常。

確定了產科抗磷脂綜合症的診斷，個案再度懷孕後，可開始給予口服低劑量阿斯匹林 / aspirin 每天 75~150 mg 以及皮下注射低分子肝素 / enoxaparin 每天 40mg；此一治療方式可以降低

60% 的流產再發生率。相關文獻以及臨床指南皆不推薦使用皮質類固醇、奎寧以及靜脈注射免疫球蛋白來治療。

部分發生於中孕期的復發性流產，可能病因是來自於遺傳性易栓症缺陷。遺傳性易栓症缺陷的診斷必須符合臨床上的標準（中孕期妊娠喪失）和嚴格的檢驗標準：S 蛋白、C 蛋白、抗凝血酶缺乏，凝血酶原基因突變等。

確定了遺傳性易栓症缺陷的診斷，個案再度懷孕後，可開始給予單純的低分子肝素 / enoxaparin 每天 40mg 皮下注射治療；此一治療方式可以提升胎兒存活率至 86%。相關文獻以及臨床指南並不推薦增加使用低劑量阿斯匹林、皮質類固醇、奎寧以及靜脈注射免疫球蛋白的治療。

● 自然流產的釋然

有些病因和自然流產，或復發性流產的發生看似有點相關；事實上卻沒有直接相關；包括了：內分泌因素、免疫因素，以及原因不明的復發性流產。而在臨床上被歸類為這幾類病因的復發性流產，再度懷孕往往出現兩種情形：一是可以不藥而癒（並非醫師的治療高明，不必要的干預反而是過度醫療），或是相反的無藥可救（現行的診療並無對策，例如單基因突變、表觀遺傳異常相關者）。這一類「釋然」性的自然流產，我們應該採取「面對它，接受它，放下它」的態度，釋懷而坦然地照著實證醫療的方式來追蹤及處置。

造成自然流產或是復發性流產中的

「免疫因素」，是目前臨床上最複雜、最各說各話，也最不靠譜的理論。此外研究顯示，內分泌因素，包括糖尿病、甲狀腺機能異常和抗甲狀腺抗體，在「復發性流產」、「正常婦女」以及「正常妊娠」這3種族群的盛行率都一樣，因此，在臨床上可針對這些狀況於孕前或孕期進行治療，優化生育及母體代謝條件。但這些治療對預防復發性流產並無直接助益。多囊性卵巢綜合症和胰島素抗性盛行率，在「復發性流產」族群較「正常妊娠」族群略高。但針對這些狀況進行治療，對於預防復發性流產同樣並無直接助益。現行的實證醫學並不推薦使用黃體酮補充、絨毛膜性腺激素 HCG 補充、排卵期高黃體化激素壓抑、多囊性卵巢綜合症的二甲雙胍（metformin）來用以治療復發性流產。

作了完整的評估後，仍然有高達50~75%的個案找不到明確的流產病因，臨床上稱之為原因不明的復發性流產。極少數的原因不明復發性流產個案可能存在著目前醫學知識中無法診斷，治療的受孕前、著床、胎盤、代謝因素。然而，絕大多數的原因不明復發性流產個案並不需要任何的藥物治療或臨床處置，只要建立良好的生活習慣和行為，往往會有相當良好的再懷孕結果。

● 正確面對復發性流產

面對復發性流產，無論是醫療人員或流產夫婦，都應該在實證基礎上，有以下幾項正確的認知：

- 一、復發性流產的發生率沒有想像中的高，大約僅1%；不是曾經歷經自然流產的所有夫婦都必須接受復發性流產的治療。
- 二、自然流產的嚴重性沒有想像中的高，歷經1次自然流產後，可以接著成功懷孕的機會為85%；2次自然流產後，有75%可以接著成功懷孕；3次自然流產後，仍有65%可以接續順利懷孕成功。
- 三、為了確診是否為復發性流產，以及正確將復發性流產的原因歸類，應珍惜每一個流產的檢體，進行遺傳檢測，找出原因。
- 四、「偶然」的胚胎染色體非整倍體流產；不必在意，再接再厲即可。
- 五、夫婦之一為染色體平衡性易位，有一半以上的機率「必然」導致流產，每次懷孕應行產前診斷。
- 六、因器質性疾病、抗磷脂綜合症，和遺傳性易栓症缺陷「使然」，導致的復發性流產，應嚴謹診斷，確立病因，精準治療。
- 七、非以上因素之復發性流產，只要抱持「釋然」的樂觀態度，建立良好的生活習慣和行為，再次懷孕後大部分都會有好的結果。若勉強冠上免疫、內分泌等因素，只是徒增困擾，對疾病防治並無助益。

本文目的在於幫助復發性流產夫婦徹底而有效的了解妊娠喪失的病因，並提供具有實證基礎的處置以及治療策略！