

台灣全身性紅斑狼瘡婦女 懷孕前就醫狀況之描述性分析

臺北榮民總醫院護理部護理長 | 葉純宜

DOI : 10.6647/CN.201803_25(1).0005

通訊作者：葉純宜
電話：02-28757098

電子信箱：cyyeh@vghtpe.gov.tw
通訊地址：台北市北投區石牌路2段201號B098

■ 摘要

背景：懷孕時機對紅斑狼瘡婦女來說非常重要，許多專家建議應於病情穩定達六個月以上計畫懷孕，以降低自身疾病發作並促進好的妊娠結果。因此懷孕前疾病穩定性是非常重要的。

目的：本研究希望透過健保資料分析患者懷孕前就醫概況，了解懷孕前疾病穩定性。

方法：以全民健保資料，採回溯性方法以ICD-9：710.0為研究對象，20~40歲至少2（含）次產檢者，回溯第一次產檢前180天之門診、急診、住院及有無接受急性發作治療就醫紀錄，以SAS 9.4統計軟體進行資料處理與分析。

結果：3207人次有2次（含）以上產檢，平均年齡30.4歲，前180天平均門診21.35次，急診0.53次、住院0.44次、類固醇脈衝治療89人次（2.78%）、環磷醯胺治療97人次（3.02%）、血漿置換12人次（0.37%），170人次（5.30%）曾接受至少1種急性發作治療。

結論：高達38.14%懷孕前曾住院或急診就醫，病情不穩定之象徵，高風險群不適合懷孕，容易造成病情不穩定與不良妊娠結果，醫療團隊應告知患者懷孕的風險，並加強計畫性懷孕衛教，讓患者做好懷孕規劃與避孕措施。

關鍵字：全身性紅斑狼瘡、懷孕、就醫狀況

■ 前言

全身性紅斑狼瘡（Systemic Lupus Erythematosus, SLE）是台灣健保重大傷病核卡數第三位，ICD-9:710.0，需終身治療之全身性自體免疫症候群。好發於年輕女性、育齡年紀，必須面臨結婚懷孕生子問題，懷孕可能會使自身病情加重、增加妊娠併發症及不良的妊娠結果。因此懷孕時機非常重要，許多專家建議最好在病情穩定維持六個月以上才計畫懷孕生產，但在台灣究竟有多少SLE患者懷孕前疾病活動度高，尤其是懷孕前曾急診、住院就醫甚至急性發作接受治療，這是非常值得深入探討的，且國內尚無本土化相關研究，因此本研究希望透過健保資料，分析SLE病人懷孕前就醫概況（門診、急診、住院或急性發作治

療），了解懷孕前疾病穩定性，所得結果可供臨床人員及衛生政策制定者重要的依據，讓此類婦女面對生育決策之權衡，提升病人疾病控制，降低不良妊娠結果。

■ 文獻查證

一、SLE之概述

SLE屬全身性自體免疫疾病，平均女性與男性發病比為7.15:1，發病率最高年齡層女性在20-29歲，男性在70-79歲，平均盛行率和死亡率分別為97.5 & 1.2 (per 100,000 persons) (Yeh, Yu, Chan, Horng, & Huang, 2013)。會影響全身器官或組織，約90%會關節痛或關節炎，70-80%曾出現皮膚紅斑或盤狀紅斑，40-50%併發狼瘡腎炎，20-60%曾中樞神經侵犯，60%併發白血球低下 (Petri et al., 2012)。此病會反覆不定地增加疾病活性，複雜性高需長期治療與疾病控制。常見急性發作且符合台灣健保給付標準治療方式包括：類固醇脈衝治療 (Methylprednisolone pulse therapy)、環磷醯胺 (Cyclophosphamide)、血漿置換 (Plasmapheresis) 等 (Kronbichler, Brezina, Quintana, & Jayne, 2016; Mok et al., 2013)。

二、SLE生育議題

SLE患者生育力低是明確的，相關因素為懷孕年齡較高、疾病因素或心理壓力導致的不孕、疾病治療所引起的不孕結果 (Hickman & Gordon, 2011)，因而直接影響擁有孩子的慾望及子女數，並影響他們的生活品質 (McElhone, Abbott, Gray, Williams, & Teh, 2010)。妊娠風險高，尤其併發狼瘡

性腎炎者，流產、早產、死胎及胎兒生長遲滯發生率高，主因懷孕會導致疾病惡化及抗磷脂抗體造成，產生排斥及影響胎盤的營養供應等問題，導致胎兒的安全與發育受影響 (Clowse et al., 2012)。

三、SLE計畫性懷孕的重要性

對SLE患者來說，懷孕時機非常重要。年齡對妊娠結果有很大的影響，根據習慣性流產的統計資料顯示，一般孕婦的流產年齡與發生率，20-24歲為9%，25-29歲為11%，30-34歲為15%，35-39歲為25%，40-44歲提升至51%，45歲以上則高達75%，習慣性流產主因與APS (抗磷脂質症候群) 有關，此為紅斑狼瘡常見併發症 (Van Niekerk, Siebert, & Kruger, 2013)。針對育齡婦女來說，應於適當年齡懷孕，對紅斑狼瘡的患者來說，更應做好懷孕年齡規劃，才能增進好的妊娠結果。Mokbel等人將計畫性懷孕訂為6個月以上的病情穩定，結果發現胎兒死亡率24%，計畫性懷孕具有預測性指標評估胎兒死亡 ($p=0.048$) (Mokbel, Geilan, & AboElgheit, 2013)，Ko等人 (2011) 則以4個月疾病穩定期為切割點，用ROC曲線 (Receiver operating characteristics) 分析妊娠結果，發現懷孕失敗和疾病活動高有顯著相關 ($p<0.0001$)。究竟應維持疾病非活動期多久，仍眾說紛紜，但可以確認的是SLE患者懷孕前疾病穩定度會影響成功生產與疾病進展，多數學者認為應至少維持疾病穩定達6個月以上再懷孕，對患者自身疾病控制及胎兒較安全 (de Jesus et al., 2015)。

Cervera等人以回溯性方法分析75位患者，以有無併發症分為重症及非重症2組並追蹤2年，結果發現每年直接醫療成本支出€5968和€3604 ($p = 0.002$)，發生嚴重急性發作31人和12人，造成費用增加的主因為住院、藥物治療/免疫抑制劑 ($P < 0.001$) 均達顯著差異 (Cervera et al., 2013)。Kwok等人分析39位患者懷孕55次，回溯懷孕前6個月疾病活動度和妊娠不良結果有顯著相關，懷孕前併發腎炎者OR: 13.3，95%信賴區間為 2.7-65.1 (Kwok, Tam, Zhu, Leung, & Li, 2011)。疾病活動度高顯著增加醫療需求，懷孕前疾病活動度增加與妊娠不良結果正相關。高達59%的SLE女性病人在一年內沒有接受避孕諮詢，42%病人因此非計畫性妊娠，而且病人自行服用避孕藥會使SLE病情變差及增加血栓栓塞風險 (Yazdany et al., 2011)。因此於適當年齡且病情穩定下懷孕，減輕危險妊娠風險，降低懷孕失敗率，對有意願生育的SLE婦女來說是首要目標。

■ 研究方法

本研究採回溯式設計 (retrospective study)，使用2000~2006年全民健康保險研

究資料庫之資料，以ICD-9: 710.0、於2001年1月1日~2005年12月31日期間接受第一次產前檢查，且年齡為20~40歲女性，至少2次以上產前檢查（排除只有1次產檢紀錄，提升懷孕的正確性）為研究對象。以第一次產檢時間視為懷孕發生，分析紅斑狼瘡婦女之懷孕年齡分布、第一次產檢前180天之醫療利用，包括門診次數、急診次數、住院次數、平均住院天數、每次平均住院費用等，並以藥囑紀錄取得類固醇脈衝治療、環磷醯胺注射或醫囑紀錄有血漿置換為「急性發作治療」代表。使用SAS 9.4統計軟體進行資料處理與分析，以個案數、百分比、標準差等描述性分析。

■ 結果

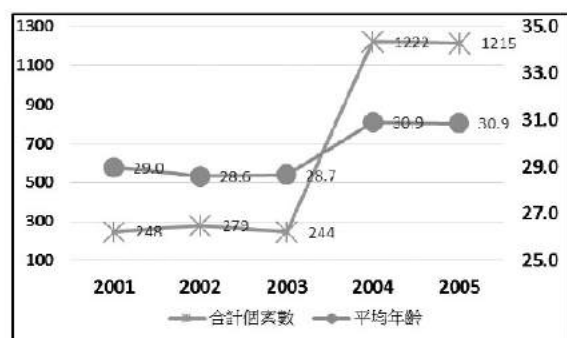
一、懷孕年齡層

2322位患者共3207人次接受2次（含）以上產檢紀錄，平均懷孕年齡30.4歲（表一）。從2001年至2005年懷孕年齡20-24歲百分比從21.37%逐步下降至14.90%，懷孕年齡35-39歲百分比從10.1%逐步上升至26.42%，結果顯示懷孕年齡層有逐年上升的趨勢。

表一、全身性紅斑狼瘡婦女2001-2005年懷孕年齡層

個案數%	2001年		2002年		2003年		2004年		2005年		合計	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
20-24歲	53	21.4%	59	19.7%	48	16.8%	205	16.8%	181	14.9%	546	17.0%
25-29歲	92	37.1%	112	42.6%	104	26.9%	329	26.9%	367	30.2%	1004	31.3%
30-34歲	78	31.5%	87	27.9%	68	30.1%	368	30.1%	346	28.5%	947	29.5%
35-39歲	25	10.1%	20	7.2%	24	9.8%	320	26.2%	321	26.4%	710	22.1%
總計	248	100%	279	100%	244	100%	1222	100%	1215	100%	3207	100%
平均年齡	29.0歲		28.6歲		28.7歲		30.9歲		30.9歲		30.4歲	

圖一顯示懷孕個案數2001-2003年期間每年為244-279人次，但2004-2005年增加至每年1215-1222人次，為2001-2003年的4.4-5倍。2001-2003年平均年齡為28.6-29.0歲，2004年-2005年平均年齡上昇至30.9歲，較前三年數據增加1.9-2.3歲，懷孕個案數與懷孕平均年齡於2004-2005年較2001-2003年兩者均顯著增加。



圖一、紅斑狼瘡婦女懷孕個案數與年齡分布

表二、全身性紅斑狼瘡婦女懷孕前就醫狀況統計

就醫狀況	無(%)	有(%)	平均值	中位數	極大值	標準差
門診紀錄	59 (1.84%)	3146 (98.16%)	21.35	21	119	13.18
急診次數	2310 (72.03%)	897 (27.93%)	0.53	0	35	1.44
住院次數	2426 (75.65%)	781 (24.35%)	0.44	0	23	1.03
急診或住院	1984 (61.86%)	1223 (38.14%)	0.97	0	38	2.01

共有457人次（14.25%）於懷孕前半年住院1次，住院天數8.4天，平均申報健保給付住院費用37580元；共有166人次（5.18%）於懷孕前半年住院2次，住院天數17.1天，平均申報健保給付住院費用40131元；共有158人次（4.93%）於懷孕前半年住院>2次，住院天數35.8天，平均申報健保給付住院費用49164元（表三）。

二、懷孕前就醫狀況

表二為懷孕前就醫狀況調查結果，懷孕前半年平均每人門診次數共21.35次、標準差13.18、中位數21次，極大值119次僅1位患者，其次為100次門診也是1位，897人次有急診就醫紀錄，平均每人急診次數0.53次、標準差1.44，極大值35次，781人次（24.35%）有住院就醫紀錄，平均每人住院次數0.44次、標準差1.03，極大值23。有急診或住院紀錄（包含只有急診就醫或住院就醫&有急診且住院就醫）1223人次（38.14%），平均急診或住院次數0.97次、極大值38、標準差2.01。

表三、全身性紅斑狼瘡婦女懷孕前住院狀況統計

住院狀況	個案數	百分比	住院天數	住院費用(次)
無住院	2426	75.65%	--	--
有住院	781	24.35%	15.8	40465
1次	457	14.25%	8.4	37580
2次	166	5.18%	17.1	40131
>2次	158	4.93%	35.77	49164

三、急性發作治療

懷孕前接受類固醇脈衝治療共有89人次（2.78%）、接受環磷醯胺治療共97人次（3.02%）、接受血漿置換共12人次（0.37%），懷孕前半年內有170人次（5.30%）曾接受至少1種急性發作治療（表四）。

表四、全身性紅斑狼瘡婦女懷孕前接受急性發作治療統計

	無		有		合計
	個案數	百分比	個案數	百分比	
類固醇脈衝治療	3118	97.22%	89	2.78%	3207
環磷醯胺	3110	96.98%	97	3.02%	3207
血漿置換	3195	99.63%	12	0.37%	3207

■ 討論

一、懷孕年齡層

根據內政部戶政司資料顯示，國人生母平均年齡2001-2005年各為28.2、28.2、28.4、28.5及28.8歲，本研究統計資料為懷孕後第一次產檢的年齡，與生育年齡會有數個月的差距，但不論以生產時間或懷孕時間計算，確實SLE婦女的生育年齡較全體國人的平均年齡高，此與Hickman & Gordon提出紅斑狼瘡婦女生育力低其中一個因素為懷孕年齡較長（Hickman & Gordon, 2011）之說法一致。

懷孕年齡20-24歲百分比逐年下降，35-39歲逐年上升，平均懷孕年齡自2001-2005年有逐年上升趨勢，因本研究個案只納入20-40歲，雖無法與內政部全人口統計相提並論，但可以看出本研究30歲以上懷孕人

數由2001年38.64%，2005年上升至54.50%，迅速增加趨勢，截至2015年內政部統計生母年齡30歲以上已達66%，40歲以上超過3%，以優生學角度及上述諸多文獻顯示，年齡對妊娠結果影響頗大，尤其是20歲以下，40歲以上的懷孕婦女，難產、併發症、畸胎、死產的發生率高，對紅斑狼瘡的患者來說，更應做好懷孕年齡規劃，才能增進好的妊娠結果。

本研究發現懷孕個案數於2003年最低，於2004年急遽增加，可能原因2003年台灣經歷SARS疫情爆發時，不但改變國人醫療利用行為，也影響孕婦產檢的意願，產檢總次數下降，甚至可能造成紅斑狼瘡患者懷孕意願與受孕成功率，對結果應該會造成影響。另一個可能因素，狼瘡藥物治療史第3階段，於2000年以後許多新藥上市，提升紅斑狼瘡疾病的控制，有助於患者對懷孕生子的期待，故於2004年開始大幅增加懷孕個案數（Jais et al., 2008; Lee, Woo, Choi, Ji, & Song, 2010）。

二、懷孕前就醫狀況

本研究懷孕前6個月有住院或急診求醫紀錄共有1223（38.14%）人次，此為病情不穩定象徵，與Yazdany等人的結果高達59%紅斑狼瘡女性病人未曾接受避孕諮詢，42%病人因此有非計畫性懷孕相近（Yazdany et al., 2011），此為醫療或生育專家政策提供者須加強的衛教重點。本研究的統計結果顯示，懷孕前半年住院大於2次的患者，住院

天數與住院費用均較住院2次或1次高，根據Clarke等人研究發現因疾病活性增加，為達到疾病復發需要的疾病控制，使得醫療使用增加，包括急診、住院需求（Clarke, Urowitz, Monga, & Hanly, 2015）。

三、急性發作治療

本研究採用類固醇脈衝治療、環磷酰胺、血漿置換三項來呈現患者於懷孕前半年是否有急性發作狀況，雖無法完全代表患者實際疾病嚴重度（Kronbichler et al., 2016），但因三項治療為嚴重或急性發作時的治療方法，且符合2000-2005年台灣健保給付範疇，代表懷孕前病情不穩定，活動度高，不適合懷孕，容易造成懷孕期間疾病進展與不良的妊娠結果，醫療團隊應告知患者懷孕的風險、患者應做好懷孕規劃與避孕措施。

■ 結論與建議

本研究結果發現，台灣全身性紅斑狼瘡患者懷孕年齡有逐年上升情形、有近四成患者懷孕前病情不穩定，曾急診就醫或住院治療，醫療人員與衛生政策制定者，應加強衛教患者要有計畫性懷孕，若病情不穩定的狀況下，應做好避孕措施，於病況穩定下至少半年再受孕。未來可以探討年齡、急性發作治療、疾病活動度、共病症等變項對妊娠風險、妊娠結果影響。

本研究採用全民健康保險對象和給付標準且符合全身性紅斑狼瘡重大傷病資料者，因重大傷病資格需經嚴格審核，且納入2（含）次以上產檢紀錄者為研究對象，研

究樣本數具有高敏感性與特異性。研究限制若患者確診紅斑狼瘡後，未申請重大傷病資格（極少部分病人因個人因素未申請）、以自費模式就醫，包括自費藥材、自費產檢的部分無法納入分析探討，對結果可能會造成影響。另外；本研究因資料取得因素僅針對2000~2006年懷孕生產資料分析，近年來醫療進步，許多生物製劑與免疫抑制劑的使用，已大大提升紅斑狼瘡的疾病控制，對生育的意願與懷孕成功率影響是否改變，建議未來研究可持續追蹤近期的資料。📄

■ 參考文獻

- Cervera, R., Rúa-Figueroa, I., Gil-Aguado, A., Sabio, J. M., Pallarés, L., Hernández-Pastor, L. J., & Iglesias, M. (2013). Direct Cost of Management and Treatment of Active Systemic Lupus Erythematosus and its Flares in Spain: The Lucie Study. *Revista Clínica Española (English Edition)*, 213(3), 127-137. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/J.Rceng.2013.03.001>
- Clarke, A. E., Urowitz, M. B., Monga, N., & Hanly, J. G. (2015). Costs associated with severe and nonsevere Systemic Lupus Erythematosus in Canada. *Arthritis Care & Research*, 67(3), 431-436. Doi: 10.1002/Acr.22452
- Clowse, M. E., Chakravarty, E., Costenbader, K. H., Chambers, C., & Michaud, K. (2012). Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research*, 64, 668-674. Doi: 10.1002/acr.21593
- de Jesus, G. R., Mendoza-Pinto, C., De Jesus, N. R., Dos Santos, F. C., Klumb, E. M., Carrasco, M. G., & Levy, R. A. (2015). Understanding and managing pregnancy in patients with Lupus. *Autoimmune Dis*, 2015, 943490(1), 1-18. Doi:10.1155/2015/943490

- Hickman, R. A., & Gordon, C. (2011). Causes and management of infertility in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatology*, 50(9), 1551-1558. Doi: 10.1093/rheumatology/ker105
- Jais, X., Launay, D., Yaici, A., Le Pavec, J., Tchéraïan, C., Sitbon, O., ... Humbert, M. (2008). Immunosuppressive therapy in lupus-and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis & Rheumatism*, 58(2), 521-531. Doi: 10.1002/art.23303
- Ko, H. S., Ahn, H. Y., Jang, D. G., Choi, S.-K., Park, Y.-G., Park, I. Y., ... Shin, J. C. (2011). Pregnancy outcomes and appropriate timing of pregnancy in 183 pregnancies in Korean patients with SLE. *International Journal Of Medical Sciences*, 8(7), 577-583.
- Kronbichler, A., Brezina, B., Quintana, L. F., & Jayne, D. R. (2016). Efficacy of plasma exchange and immunoadsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A Systematic Review. *Autoimmunity Reviews*, 15(1), 38-49. Doi: 10.1016/j.autrev.2015.08.010
- Kwok, L., Tam, L., Zhu, T., Leung, Y., & Li, E. (2011). Predictors of maternal and fetal outcomes in pregnancies of patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, 20(8), 829-836. Doi: 10.1177/0961203310397967
- Lee, Y., Woo, J., Choi, S., Ji, J., & Song, G. (2010). Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*, 19(6), 703-710. Doi: 10.1177/0961203309357763
- Mcelhone, K., Abbott, J., Gray, J., Williams, A., & Teh, L. (2010). Patient perspective of systemic lupus erythematosus in relation to health-related quality of life concepts. a qualitative study. *Lupus*, 19(14), 1-8. Doi: 10.1177/0961203310378668
- Mok, C. C., Yap, D. Y., Navarra, S. V., Liu, Z. H., Zhao, M. H., Lu, L., ... Lapid, E. A. (2013). Overview of lupus nephritis management guidelines and perspective from Asia. *International Journal Of Rheumatic Diseases*, 16(6), 625-636. Doi: 10.1111/nep.12136
- Mokbel, A., Geilan, A. M., & Aboelgheit, S. (2013). Could women with systemic lupus erythematosus (sle) have successful pregnancy outcomes? prospective observational study. *The Egyptian Rheumatologist*, 35(3), 133-139. Doi:Http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Ejr.2013.02.002
- Petri, M., Orbai, A. M., Alarcón, G. S., Gordon, C., Merrill, J. T., Fortin, P. R., ... Nived, O. (2012). Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 64(8), 2677-2686. Doi: 10.1002/art.34473
- Van Niekerk, E. C., Siebert, I., & Kruger, T. F. (2013). An evidence-based approach to recurrent pregnancy loss. *South African Journal Of Obstetrics And Gynaecology*, 19(3), 61-65. Doi : 10.7196/SAJOG.670
- Yazdany, J., Trupin, L., Kaiser, R., Schmajuk, G., Gillis, J. Z., Chakravarty, E., & Schwarz, E. B. (2011). Contraceptive counseling and use among women with systemic lupus erythematosus: a gap in health care quality? *Arthritis Care & Research*, 63(3), 358-365. Doi:10.1002/Acr.20402
- Yeh, K.-W., Yu, C.-H., Chan, P.-C., Horng, J.-T., & Huang, J.-L. (2013). Burden of systemic lupus erythematosus in taiwan: a population-based survey. *Rheumatology International*, 33(7), 1805-1811. Doi: 10.1007/s00296-012-2643-6

Descriptive Analysis of Medical Utilizations before Pregnancy with Systemic Lupus Erythematosus Women in Taiwan

Chun -Yi Yeh: Department of Nursing, Head nurse, Taipei Veterans General Hospital

DOI : 10.6647/CN.201803_25(1).0005

Corresponding author: Chun -Yi Yeh (cyyeh@vghtpe.gov.tw)

■ Abstract

Objective: The objective of this paper is to evaluate medical utilizations before pregnancy in systemic lupus erythematosus (SLE) patients.

Method: Through a retrospective population-based study (NHIRD), we used ICD-9: 710.0, ≥ 2 times prenatal care, 20~40 age, outpatient, emergency, hospitalization and flare up treatment record of 180 days before the first prenatal care.

Result: The average age of 30.4 years ($n=3,207$), outpatient 21.35 times, emergency 0.53 times, hospitalized 0.44 times, Methylprednisolone pulse therapy 89 patients (2.78%), Cyclophos-

phamide treatment of 97 patients (3.02%), plasmapheresis 12 patients (0.37%), 170 (5.30%) had ≥ 1 flare up treatment. **Conclusion:** A high incidence of hospitalized or emergency medical treatment before pregnancy in SLE women, easily lead to unstable conditions and adverse pregnancy outcomes. Guiding the risk of pregnancy and planned pregnancy is very important. To enable patients to make pregnancy planning and contraception.

Key words: Systemic Lupus Erythematosus, Pregnancy, Medical Utilizations 