

高危險妊娠，始終是我們會員最需要去照料的疾患，也是大家最難逃避的夢魘。即使產前不具任何「高危險」的標記的孕婦，也可能在懷孕後期出現又急又猛的病症；妊娠性高血壓，就是最明顯的例子。它也是目前母體死亡或罹病，新生兒早產及出現併症的最主要原因之一。

近年來專家們已經聚焦於子癩前症的致病原因，以及尋找既靈敏又具預測性價值的生物指標，而且希望導入臨床治療的目標。2013年ACOG在前理事長J. Martin的主導下，對於臨床定義和治療方針上，鉅細靡遺的整理出臨床建議(recommendation)，並且對於適用於所有此類病患的方針，賦予強烈建議(Strong recommendation)；對於大多數病患適用，有些則必須個別考量的，則賦予有條件建議(Qualified recommendation)。多數方針的建立，可以保護我們在進行治療時的合理性，所以大家有空可以上網查詢“hypertension in pregnancy ACOG 2013”，相信對於我們的臨床處置，有所助益。其中值得一提的是ACOG已經承認在late first trimester使用low dose aspirin (60-80mg)來預防子癩前症的發生，應該是qualified及justified (具正當理由)的。如果前一胎因為子癩前症必須在34滿週以前生產，則此胎以aspirin預防再發，也是qualified recommendation。所以我們會員可以有比過去更寬廣的揮灑空間。當然對於qualified recommendation開始之前，醫病之間事前的完整討論，也是需要的。

這一期會訊介紹劉醫師的懷孕與甲狀腺功能亢進的文章，以及宋醫師的美國德州進修的心得，提供會員參考。

少子化及要求提高，我們會員的壓力是與日俱增，所以學會仍會致力於如何協助會員，促進增能。在此也為勞苦功高的各位致上最高的敬意與謝意。

學術活動訊息

- 主 題：護理人員高危險妊娠照護教育訓練課程
時間/地點：4月26日星期六 (8:00~12:00) 高雄醫學大學附設中和紀念醫院-啓川大樓6樓第一會議室
- 主 題：護理人員高危險妊娠照護教育訓練課程
時間/地點：5月31日星期六 (8:00~12:00) 馬偕紀念醫院台北院區-9樓大禮堂
- 主 題：護理人員高危險妊娠照護教育訓練課程
時間/地點：6月7日星期六 (8:00~12:00) 台中榮民總醫院-第一醫療大樓2樓第六會議室 (視聽教室)
- 報名方式：本會活動一律採線上報名，請至本會網站查詢相關課程等資訊。

台灣周產期醫學會會訊



發行人：蔡明松

學會電話：(02)2381-6198

郵政劃撥帳號：12420668

會址：台北市常德街一號景福館2樓203室

秘書長：徐明洸

學會手機：0911-366-551

戶名：台灣周產期醫學會

網址：http://www.tsop.org.tw

會訊主編：蘇河仰

學會傳真：(02)2381-4234

傳 真：(02)2381-4234

E-mail: tsop23816198@gmail.com

2014年03月/第210期

印刷品

目 錄

理事長的話

1

新境界

懷孕與甲狀腺亢進

2,3,4

會議記行

美國德州貝勒醫學院粒線體遺傳實驗室出國進修心得

5,6,7

秘書長報告

學術活動訊息

8



理事長的話

蔡明松

最近衛福部想要推動“友善多元溫馨生產醫院試辦計劃”，主要的目的是因應未來產科醫師的缺乏，想把助產師(士)生產導入台灣的產科業務，將來孕婦可以選擇由助產師(士)接生，但是前提是必須婦產科醫師與助產師兩者都認定是低風險的孕婦，才可以由助產師主導接生，但是只要在待產或生產過程中助產師認為風險升高都可以隨時改由婦產科醫師主導及接生。此計劃似乎過於理想化，實際推行應該會困難重重，因為站在產科醫師的立場，若替助產師做風險評估而背書，未來就必須部分承擔孕產婦及新生兒是否安全的風險，我們都清楚地知道，除了那些少數的高危險妊娠孕婦，產科醫師可以事先知道其可能的產科併發症及風險外，八成以上之孕婦懷孕期間是沒有任何徵兆顯示會有高風險的，何況生產過程是極具多變性且大多數產科併發症的發生都是突發性的、無法預知的，一發生就會危及生命安全的，當然其風險高低事先難以評估，恐怕將來會衍生出婦產科醫師與助產師之間責任劃分不清之現象，受害的將是台灣婦女同胞，多年來台灣婦產科醫師努力下所創造出相較於世界各國有極低的周產期罹患率及死亡率的傲人成果將付之一炬。

個人對於此計劃名稱亦不予認同，認為將來可能會有較弱勢或家庭經濟不佳的孕婦因無法支付較高收費的婦產科醫師，而被迫選擇接受助產師接生，必然會有較高的周產期併發症及死亡率，如何談的上友善與溫馨呢？目前台灣領有助產師執照者幾乎都是無法獨立完成接生業務及承擔其風險，因為並沒有制度讓他們如住院醫師般的訓練成爲一位可以獨當一面的執行其專業工作。

除了以上論述之外，執行此計劃必須先釐清以下諸多疑點：

近二十年來，台灣婦女都已經習慣婦產科醫師接生，是否可以走回頭路，接受助產師接生呢？目前領有助產師執照者人數不多，是否願意獨立接生、獨立承擔風險呢？助產師訓練制度爲何？後送機制爲何？出了產科併發症之後其責任劃分爲何？教學醫院是否能夠接受引進助產師接生？是否會影響其教學評鑑之結果？對於醫學生的學習是否會受到衝擊？

產科醫師減少是因爲沒有將風險高、工時長等因素考慮於健保給付當中，是付出與收入不公之問題，應該要對症下藥，而不是引進助產師接生。

全球服務 國際品質 盡在生寶

生寶國際標準公庫 參與美國國家計劃

美國生寶 FDA官員譽為全美最佳臍血庫之一

香港生寶 中國最有影響力臍帶血庫

泰國生寶 帶領當地技術革命

澳門生寶 廣受歡迎

台灣生寶 國家生技醫療品質金獎

全球服務 國際品質 安心推薦



澳門生寶
香港生寶
泰國生寶
台灣生寶

生寶臍帶血銀行
HealthBanks
美國 | 香港 | 泰國 | 澳門 | 台灣

懷孕與甲狀腺亢進

三軍總醫院基隆分院 婦產科 劉俐君醫師
三軍總醫院 婦產部 蘇河仰主任

前言

甲狀腺會藉由分泌甲狀腺素來調控身體的新陳代謝、生長及發育，這個機制同時也受下視丘(Hypothalamus)分泌的甲狀腺促素釋素(Thyrotropin-Releasing Hormone, 簡稱TRH)，及腦下垂體(pituitary gland)分泌的促甲狀腺素(thyroid stimulating hormone, 簡稱TSH, 又稱為thyrotropin)調控，如同性荷爾蒙一樣，甲狀腺素的分泌亦形成一甲狀腺軸線：「下視丘-腦下腺-甲狀腺」的分泌與回饋機制。

當甲狀腺過度活躍，產生了過多的甲狀腺素，即稱為甲狀腺機能亢進，會增加流產、死產、早產、子宮內胎兒生長遲滯、子癲前症及胎盤早期剝離的風險。由於甲狀腺機能亢進多屬於自體免疫問題，較容易發生在育齡女性，因此對懷孕所造成的影響、懷孕過程的治療方針、生產中好發的危險、新生兒照護的重點，值得探討。

甲狀腺機能亢進在懷孕中的診斷

甲狀腺素有兩種，包括T3(triiodothyronine)和T4(thyroxin)，其中T4的量佔全部甲狀腺素的95%以上，而甲狀腺素在血中有99.9%以上的比例是和甲狀腺結合蛋白(TBG, thyroid-binding-globulin)結合，只有一小部分以游離的狀態(free form)存在，而這種游離型的甲狀腺素才是能發揮甲狀腺素作用的型式，因此在選擇測定甲狀腺功能時，游離型甲狀腺素(free T4及free T3)的濃度最具代表性。未懷孕時血中正常TSH的濃度為0.25-4 μ IU/mL，T3正常值為90-190 μ g/dL，T4正常值為5-12 μ g/dL，free T4正常值為0.8-2ng/dL(上列正常值可能因為實驗室不同而有些許誤差，宜參考檢測單位公佈之數據)。在懷孕時的雌激素影響下，甲狀腺結合蛋白的含量會增加，進而增加結合型的甲狀腺素，身體為了維持平衡，會增加T4及T3的分泌，使游離型甲狀腺素(free T4及free T3)在正常範圍內，亦不會出現甲狀腺功能亢進的症狀，另外人類絨毛性腺刺激激素(human chorionic gonadotropin, hCG)有類似促甲狀腺素(TSH)的活性，因此TSH可能會正常，或在第一孕期末的時候輕微偏低。以生理性變化而言，懷孕時的free T4檢驗參考值維

持不變，TSH的標準在第一孕期中末段可下修為0.1-2.5 μ IU/mL^[1]，T4的標準值在第二孕期(second trimester)之後可增加1.5倍(7.5-18 μ g/dL)^[2](表格1)

懷孕合併甲狀腺機能亢進的盛行率為0.2%，其中85%為罹患葛瑞夫茲氏症(Graves' disease)^[3]，因為出現刺激促甲狀腺素接受器(TSH receptor)的抗體(Thyrotrophin Receptor stimulating Antibodies, TRAb)，增加甲狀腺素產生；其他可能造成甲狀腺機能亢進的原因請參考表格2。甲狀腺機能亢進的症狀包括有心悸、焦慮、易緊張、食慾增加但體重下降、手腳發抖等。若抽血發現體內free T4高於標準值、T4高於懷孕時標準值的1.5倍、出現自體免疫抗體(TRAb)、TSH < 0.01 μ IU/mL、理學檢查發現甲狀腺腫大(goiter)，可以做為Graves' disease的診斷依據^[2]。

妊娠劇吐症、妊娠暫時性甲狀腺機能亢進

由於人類絨毛性腺刺激激素(hCG)的類TSH功能，懷孕前三個月的hCG增加會使TSH降低，free T4增加，在整個孕期前半段都可能出現，稱為妊娠暫時性甲狀腺機能亢進(Gestational Transient Thyrotoxicosis, 或稱Gestational Hyperthyroidism)，發生率約2-3%且南亞的發生率比歐洲更高^[4]，通常與妊娠劇吐症(hyperemesis gravidarum)^[5]或多胞胎、葡萄胎、絨毛膜癌的女性有關，症狀一般在懷孕4-8周開始出現，除了劇烈的嘔吐外還有類似甲狀腺機能亢進的症狀，包括有怕熱、易累、體重減輕、心跳加快；但沒有甲狀腺機能亢進的病史、沒有甲狀腺腫大、沒有自體免疫抗體(TRAb)，妊娠暫時

表格1：懷孕前後甲狀腺功能標準參考

	TSH (μ IU/mL)	T4 (μ g/dL)	free T4 (ng/dL)
未懷孕	0.25-4	5-12	0.8-2
懷孕後	0.25-4 (其他時間) 5-12 (第一孕期)	0.1-2.5 (第一孕期中末段) 7.5-18 (第二孕期後)	0.8-2

表格2

懷孕合併甲狀腺機能亢進的可能原因
葛瑞夫茲氏症(Graves' disease)
妊娠暫時性甲狀腺機能亢進(Gestational Transient Thyrotoxicosis)
毒性多結節性甲狀腺腫(toxic multinodular goiter)
單一毒性甲狀腺結節(single toxic adenoma)
亞急性性甲狀腺炎(subacute thyroiditis)
絨毛膜腫瘤(trophoblastic tumor)
碘攝取過量(Iodine induced hyperthyroidism)
甲狀腺腫樣卵巢瘤(struma ovarii)
促甲狀腺素接受器活化(thyrotropin receptor activation)

(資料來源：Marx H, Amin P, Lazarus JH. Hyperthyroidism and Pregnancy. BMJ 2008;336:663-7.)

性甲狀腺機能亢進與葛瑞夫茲氏症的鑑別診斷可以參考表格3。基於甲狀腺機能亢進對懷孕的影響，建議所有妊娠劇吐症都應該要進一步檢查以排除真正的甲狀腺機能亢進。妊娠暫時性甲狀腺機能亢進的治療大多是支持性並且也不需要服用抗甲狀腺藥物，一般在懷孕14-20周時會自行痊癒^[2,6]。

孕婦的亞臨床性甲狀腺機能亢進

亞臨床性甲狀腺機能亢進的定義為，TSH降低，但T3及free T4正常，目前針對這種情形，並不會導致懷孕併發症^[7]，使用抗甲狀腺藥物治療也不會改善懷孕狀況，反而會讓胎兒暴露在不必要的藥物中，因此目前不建議常規治療^[2]。

合併甲狀腺機能亢進的懷孕危險

由於懷孕時心血管系統負擔增加，有甲狀腺機能亢進的孕婦可能會產生子癲前症、心臟衰竭，或原本控制良好的甲狀腺功能受到hCG的刺激或TRAb濃度增加突然惡化，甚至發生甲狀腺風暴(Thyroid storm, 又稱thyrotoxic crisis)，症狀包括發燒、精神官能症狀、心跳過快、噁心嘔吐等腸胃症狀、脫水、甚至昏迷，這種情形尤其可能受子癲前症所誘發^[8]。

胎兒會受到母親疾病控制不良、母親體內自體免疫抗體(TRAb)濃度過高、母親不當使用抗甲狀腺藥物而影響。甲狀腺機能亢進疾病本身可能會增加流產、死產、早產、胎盤早期剝離、早期破水、子宮內胎兒生長遲滯、先天性畸形的風險^[4,5,9]。由於Graves' disease的母體所含的自體免疫抗體(TRAb)與甲狀腺素都可以穿過胎盤，懷孕中甲狀腺功能控制得愈差，刺激胎兒甲狀腺產生併發症的機會就愈高，建議不論是過去或現在診斷Graves' disease、或有否接受過治療，應至少從18~22周開始，每4~6周監控孕婦血中free T4、TRAb濃度、與胎兒超音波。若孕婦體內沒有TRAb且不需要抗甲狀腺藥物治療

表格3 葛瑞夫茲氏症與妊娠暫時性甲狀腺機能亢進的鑑別診斷

	葛瑞夫茲氏症	妊娠暫時性甲狀腺機能亢進
懷孕前症狀	++	-
懷孕中症狀	+ / +++	- / +
噁心/嘔吐	- / +	+++
甲狀腺腫大/凸眼症	+	-
促甲狀腺素接受器抗體(TRAb)	+	-
總T3/T4比例	>20	<20

(資料來源：Mestman JH. Hyperthyroidism in Pregnancy. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2012;19:394-401.)

者，新生兒發生甲狀腺問題的機會很低。TRAb超過正常標準的三倍以上就很有可能破壞胎兒甲狀腺，引起胎兒甲狀腺機能亢進。超音波會發現胎兒甲狀腺腫大、胎兒生長遲滯、胎兒水腫(hydrops)、骨齡超前(advanced bone age)、胎兒心跳過快或心衰竭。若對於胎兒甲狀腺是否受損有疑義且影響未來治療與懷孕計劃，可進行臍帶採血(cordocentesis)來確認^[2]。

甲狀腺機能亢進在懷孕中的治療

大部分孕婦合併甲狀腺機能亢進都是在懷孕前即診斷並接受治療^[8]，懷孕後才新診斷的比例為0.15%^[10]，須盡快開始治療，治療以口服抗甲狀腺藥物(antithyroid drug, 簡稱ATD)為主，主要的作用是抑制甲狀腺荷爾蒙的合成。放射碘治療(radioiodine therapy)會破壞胎兒的甲狀腺組織，造成新生兒永久性的甲狀腺機能不足，故不建議孕婦使用，但在未知懷孕的狀況下，在懷孕12周甲狀腺形成前接受放射碘治療，不會造成影響^[4]，目前也沒有證據支持立刻需要將懷孕終止，但需告知孕婦相關風險。

口服抗甲狀腺藥物包括有thionamides, propylthiouracil (PTU), methimazole (MMI), 與 carbimazole, 美國FDA對這些藥物的懷孕分類均是D級，因可能造成胎兒皮膚發育不良(aplasia cutis)及鼻道阻塞(choanal atresia)，在第一孕期風險最高。其中PTU與其他藥物相比，致畸胎的風險較低，也較輕微，是孕婦治療的首選^[4]，起始劑量為每8小時服用50~150mg。但由於曾經有服用PTU造成肝臟損傷的報導，可以考慮在孕婦第一孕期胎兒器官形成的時候使用PTU，到第二孕期開始轉換為MMI^[2,11]，起始劑量為每天服用5~20mg，以避免太久的PTU使用對孕婦肝臟造成的負擔。至於第二孕期後何種抗甲狀腺藥物最有效，最安全，目前仍無隨機控制實驗的結果可供參考^[12]。治療的目標為孕婦體內的free T4濃度在非懷孕範圍標準的上限^[2]，通常在良好控制下，TRAb的濃度也會下降。由於人類絨毛性腺刺激激素(hCG)有類似TSH的功能，Graves' disease通常在懷孕第一孕期的時候容易惡化，在懷孕晚期會自動改善，所使用的抗甲狀腺藥物應該視孕婦的甲狀腺功能隨時調整^[6]，且使用最低的有效劑量甚至停藥，避免過度治療可能造成抑制胎兒TSH及胎兒甲狀腺機能過低^[4]，若胎兒甲狀腺機能過低，可在超音波觀察到胎兒甲

狀腺腫大、心跳變慢、羊水過多，藥物調整幾周內胎兒甲狀腺通常會自動恢復正常^[13]，甚至有報導使用羊膜腔內注射甲狀腺素來治療胎兒甲狀腺功能低下^[14]。但若超音波觀察到胎兒甲狀腺機能亢進的徵象，應該增加孕婦抗甲狀腺藥物的劑量，不再以孕婦體內free T4的濃度做為標準，甚至如果孕婦因此而變成甲狀腺功能低下，可給予甲狀腺素補充^[6]。

若心悸問題嚴重，可考慮加上beta-blocker來治療，例如propranolol，起始劑量為每6-8小時給予口服10-20mg，依症狀逐漸減量。抗甲狀腺藥物常見的副作用包括癢疹、關節痛、發燒、噁心嘔吐等，嚴重的可能有肝功能異常、白血球過低(agranulocytosis)等。若對藥物反應不佳或副作用嚴重，可以考慮在第二孕期接受甲狀腺次全切除手術^[2]。

甲狀腺機能亢進的產婦及新生兒預後

對一般產婦而言，生理性的妊娠期間甲狀腺的變化，通常於產後六星期左右恢復至懷孕前的狀況，至於確定甲狀腺機能亢進者（即使懷孕前或懷孕中良好控制甲狀腺功能）、Type 1 DM、慢性病毒性肝炎的產婦，有較高的機會甲狀腺亢進復發或惡化，或在一年內出現產後甲狀腺炎(postpartum thyroiditis)，建議在產後3及6個月的時候檢查TSH^[2]。

新生兒產出後，須告知小兒科醫師注意是否有甲狀腺異常問題，確定診斷Graves' disease的產婦所生下的新生兒，除非母親沒有自體免疫抗體(TRAAb)也不需要再在懷孕過程中使用抗甲狀腺藥物，否則一律需要接受甲狀腺功能篩檢。若懷孕30周後母親體內還有TRAAb，則新生兒於出生6小時後檢查甲狀腺功能，確定甲狀腺機能亢進則開始使用抗甲狀腺藥物^[4]。若甲狀腺機能亢進在懷孕過程有受到良好控制，92.9%在初期有亞臨床性的病程(subclinical course)，free T4濃度於出生後第五天達到最高，但出生後第14天內均回到正常，回到正常前新生兒體重可能偏低，TSH則要3個月才可能達到恢復^[15]。TRAAb在三個月內會代謝掉，有2~5%的新生兒會有胎兒心跳過速、心衰竭、甲狀腺腫大等甲狀腺機能亢進症狀，這些新生兒甲狀腺機能亢進症狀多可在三個月內自癒^[16]，至於長期的影響目前著重智力與精神發展的觀察，不過目前沒有明顯異常證據^[4,8]。

使用抗甲狀腺藥物與泌乳

抗甲狀腺藥物會在乳汁中出現，雖然美國小兒科醫學會證實泌乳的媽媽可以使用PTU and methimazole^[17]，但仍建議使用最低劑量即可，例如PTU< 150~200mg/天，或methimazole<10mg/天^[8]，對小孩的影響就幾乎可以忽略。

後續的懷孕

有使用抗甲狀腺藥物的女性建議要將甲狀腺功能控制到正常再計畫懷孕。曾經發生過妊娠暫時性甲狀腺機能亢進的女性，後續懷孕有較高的機會再發生^[18]。

結論

原本就有甲狀腺機能亢進的婦女建議在懷孕前接受諮詢，瞭解懷孕期間相關疾病與藥物使用對懷孕可能產生的影響，孕婦應繼續接受治療，以減少妊娠併發症，並且在整個懷孕過程，透過新陳代謝科醫師、產科醫師、小兒內分泌專科醫師、營養師、專業護理師等醫療團隊的共同照護，以期達到最佳的懷孕結果。

參考資料

- [1] Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller EA, Petrovic I, Braverman LE, et al. Free T4 Immunoassays Are Flawed During Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2009;200:260 e1-6.
- [2] De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of Thyroid Dysfunction During Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2543-65.
- [3] Mestman JH. Hyperthyroidism in Pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1997;40:45-64.
- [4] Marx H, Amin P, Lazarus JH. Hyperthyroidism and Pregnancy. BMJ 2008;336:663-7.
- [5] Lebeau SO, Mandel SJ. Thyroid Disorders During Pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am 2006;35:117-36, vii.
- [6] Mestman JH. Hyperthyroidism in Pregnancy. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2012;19:394-401.
- [7] Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical Hyperthyroidism and Pregnancy Outcomes. Obstet Gynecol 2006;107:337-41.
- [8] Mestman JH. Hyperthyroidism in Pregnancy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004;18:267-88.
- [9] Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoer D, et al. Management of Thyroid Dysfunction During Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:S1-47.
- [10] Lazarus JH, Kaklamanou M. Significance of Low Thyroid-Stimulating Hormone in Pregnancy. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007;14:389-92.
- [11] Cooper DS, Rivkees SA. Putting Propylthiouracil in Perspective. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1881-2.
- [12] Earl R, Crowther CA, Middleton P. Interventions for Hyperthyroidism Pre-Pregnancy and During Pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2013;11:CD008633.
- [13] Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, et al. Management of Graves' Disease During Pregnancy: The Key Role of Fetal Thyroid Gland Monitoring. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:6093-8.
- [14] Davidson KM, Richards DS, Schatz DA, Fisher DA. Successful in Utero Treatment of Fetal Goiter and Hypothyroidism. N Engl J Med 1991;324:543-6.
- [15] Levy-Shraga Y, Tamir L, Boyko V, Lerner-Geva L, Pinhas-Hamiel O. Follow up of Newborns of Mothers with Graves' Disease. Thyroid 2014.
- [16] Polak M, Le Gac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Leger J, Toubert ME, et al. Fetal and Neonatal Thyroid Function in Relation to Maternal Graves' Disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004;18:289-302.
- [17] American Academy of Pediatrics Committee On D. Transfer of Drugs and Other Chemicals into Human Milk. Pediatrics 2001;108:776-89.
- [18] Goldman AM, Mestman JH. Transient Non-Autoimmune Hyperthyroidism of Early Pregnancy. J Thyroid Res 2011;2011:142413.

美國德州貝勒醫學院 粒線體遺傳實驗室出國進修心得

台北榮民總醫院婦產部 宋碧琳醫師

緣起

2008年時，以住院醫師第三年身分時參加國健局遺傳諮詢課程，前往美國杜克大學和北卡大學三個月後，因為忙碌的臨床工作與博班課業，懷孕生子，遲遲無法再出去進修。突然去年年中，原本計畫出國的學姊因為家庭因素不能前往，趙副院長與顏明賢主任便把這個機會轉給我和我先生，溫國璋醫師，希望我們提前出國進修。兩人能夠同時出國是很棒的一件事，但是要找到符合兩個人興趣的進修地點，能夠接受我們只有半年計畫，還要在短短的半年內弄好簽證這些事情，真是非常困難。經歷數個月波折，先生的地點透過博班指導老師的幫忙，選定在德州Medical center, MD Anderson Cancer Center Department of Molecular and Cellular Oncology, Division of Basic Science Research, Prof. Mong-Hong Lee的癌症實驗室，因此我也只好往德州醫學中心附近尋找有無遺傳相關實驗室的機會。

奇蹟式的相遇

正在忙著尋找進修地點的我，實驗室的玲招姊跟我說，她去開會時遇到德州醫學中心貝勒醫學院回來台灣Dr. Lee-Jun C. Wong，王張黎君老師。剛好Dr. Wong隔天也會到北榮來有個talk，演講關於如何應用NGS和array CGH來診斷複雜的粒線體疾病，晚上神內宋秉文醫師舉辦一個晚宴招待Dr. Wong，在座的北榮和陽明的老師知道我的處境後，幫我跟Dr. Wong說項，她也非常Nice接受了我，心中一顆大石頭總算掉下來。Dr. Wong回國後開始幫我處理簽證的事情，貝勒醫學院的效率非常好，竟然比早我兩個月開始辦得MD Anderson Cancer Center先辦好簽證，後來聽人家說公立的效率總是慢一點。

起飛

德州休士頓本身因為石油工業和太空產業，加上港口，所以貿易商業各方面都十分蓬勃。這



▲與發現BRCA gene的Mary-Claire King教授合影

個城市是美國重要大都會地區中生活消費和房價算低的。目前國內尚無直飛休士頓，但可藉由東京轉機直飛到布希國際機場，但是如果到市區，沒有塞車約30~40分鐘，但是如果遇到塞車，可能就需要將近1~2小時都有可能。過去時是十二月，氣溫大都在攝氏0~5度左右，據說是這幾年還算暖和的，但是因為沒有車，一切都在外面走路，因此非常的不適應，到了六七月又變得非常熱。貝勒醫學院位在休士頓醫學中心(Medical center)，這一個區塊有好幾間大型醫院和研究機構，例如：St. Luke Episcopal Hospital, Methodist Hospital, Texas Children's Hospital, Texas Heart Institute and MD Anderson Cancer Center 等等，貝勒自己本身也有幾個研究校區和合作醫院，自家的醫師也會在其他合作醫院看診，也會回到貝勒本身做研究，因此院方有提供循環交通車搭乘。

這個區塊吸引許多從世界各地來此就醫的人或是轉送來的病人，所以天空常見醫療飛機起降。醫學中心周邊有非常多旅館及小型公寓可以提供病患及家屬居住，還有提供給我們這種短期交流的學生和研究員居住，越接近醫學中心區越昂貴，停車也很貴，大部分都住比較遠，搭乘大眾交通工具，醫學中心停車場公司就有提供免費的公車接駁外圍停車場和每家醫院。交通方面也可搭乘輕軌捷運或市公車。休士頓生活消費比起當時到北卡州來說，算是非常便宜。在學校裡面，因為實驗室很多，各式人馬都在這個區塊匯集，中國人數很多，常常能聽到中文，或許是因為生活消費比起西岸那些城市來的便宜，氣候又很宜人，所以大家慢慢聚集起來，休士頓中國城百利大道離醫學中心區大約半小時的車程，非常方便，裡面也有許多好餐廳和超市，其他如日本、韓國或是越南等料理也是很不錯，因為休士頓本身就有許多外來移民人口，組合成這個有活力的城市。整體來說，雖然出發前有人告訴我說這個城市有點無聊，但住起來其實是個很宜人的地方。

進修觀摩內容

貝勒醫學院建立於1900年，一開始為達拉斯大

學醫學系，1903依附Waco的貝勒大學，並於1943年脫離貝勒大學而獨立。貝勒遺傳實驗室(Medical Genetics Laboratorie, MGL)，屬於建立超過30年，目前領導者為Dr. Arthur L. Beaudet，實驗室位置不在主要的醫學中心區，而是在另一個McGovern Campus (Nabisco)校區，遺傳實驗室裡面主要分為幾個實驗室，除了粒線體實驗室外，也包含DNA實驗室、細胞遺傳實驗室、全基因體定序實驗室、生化實驗室和癌症基因實驗室等，每個實驗室有主要的領導者。由於臨床實驗室需要接受全美還有其他國家的檢體，會有個中央辦公室和中央檢體室做前端的收發與編碼。每個實驗室也有自己的遺傳諮詢師和送檢醫師或病人聯絡。MGL本身屬於貝勒醫學院 Department of Molecular and Human Genetic，剛去的時候還參加了每年舉辦部門的resort，辦在附近的港口城市Galveston，會議內容是一次遺傳學會議和整個部門的大觀摩，晚上還有同歡會，一些實驗室會出節目，像是錄製好笑的MV or movies來爭取獎金。

貝勒醫學院粒線體實驗室主要診斷粒線體疾病，包含核基因的診斷與粒線體DNA基因診斷、粒線體功能性診斷等。粒線體基因異常包含核基因異常與粒線體DNA異常。核基因異常造成之粒線體疾病，通常為早發且進展嚴重，而粒線體DNA異常則是母系遺傳，其症狀千變萬化，可能有神經、肌肉、腸胃道等症狀。Dr. Wong的實驗室是美國很知名的粒線體實驗室，每天臨床收件數量相當驚人且報告品質也是有口皆碑。實驗室內，除了Dr. Wong之外，還有好幾位可簽署報告的實驗室主持人，其他技術員，研究員等加一加就將近30位。實驗室在NGS開發之前都由單一基因定序去做診斷，耗費大量金錢與人力，轉入次世代定序系統，則可使用基因群組(panels)，一次大規模篩選所設定的基因。以粒線體實驗室為例，有設定幾組基因群組，如專做粒線體核基因(快200個基因)或是含粒線體DNA(將近500個基因)等，利用HiSeq2000機型進行次定序分析，而後利用NextGen軟體進行重組與分析，若有分析片段較不準確部分，則使用傳統定序方式補足；接著使用基因分析軟體Alamut進行基因變異點初次篩檢與進入資料庫做比對，Alamut軟體主要是整合資料庫做比對，如



▲與Dr Wong基礎實驗室同事合影

dbSNP、SIFT、polyphen 和一些splicing analysis 資料庫，確定何者基因變異可能為良性或是疑似病態基因，或是從網路文獻資料庫取得資料。根據這些資料庫與文獻的分析，再配合美國遺傳學會所制定之標準，將基因變異做分類，或是找尋公開文獻，最後一起討論簽出報告或是需要進一步取得父母或其他親屬結果做最後報告。此外，實驗室內R&D會議，主要是開發不同臨床檢測與新的技術，或是討論遺傳會議發表的論文和海報等。這段時間跟著Dr. Wong的實驗團隊，收穫無窮。

全基因體晶片判讀會議

除了在粒線體遺傳實驗室觀摩外，Dr. Wong知道我有在進行array CGH，她也鼓勵我去參加隔週二全基因體晶片(array CGH)判讀會議。全基因體晶片主要是偵測基因片段的缺失或是增幅，與定序概念不同，但也是產生基因疾病的一種。貝勒使用於產前或是先天異常之全基因體晶片則是使用array CGH+SNP，貝勒使用自己開發的晶片，可以隨時調整晶片訊號與基因密度。Array CGH+SNP 除了看到缺損或增幅之外，也可以藉由SNP看到Uniparental disomy (UPD)遺傳疾病。會議中貝勒晶片實驗室會提出這兩星期的實驗人數、運轉率與重做率。接著報告特殊案例，每次會議約15~20案例，討論如何簽署報告、該變化是否有異常，因為貝勒有資訊工程建立專屬的資料庫，因此可以將每個病患做內部資料的比對和用網路資料庫做相關比對，以確定該片斷是否有臨床意義，雖然只是旁觀，增加了不少如何判讀報告的心得，其中一位director也分享與指導我一些發報告的要點，因此增加自己不少看晶片報告的能力。

臨床遺傳病例討論會議與大師演講

由於貝勒醫學院並無醫院，所以主要與德州兒童醫院合作培訓遺傳專科醫師。同時也提供訓練課程訓練實驗室主持人資格(ABMG fellow)，為期兩年，訓練完後可以參加board certification 成為實驗主持人。每一份遺傳報告簽出都需要合格主持人與合格遺傳醫師共同簽屬送出，保險公司才會給付相關費用。因此專科醫師訓練與fellows 都需要臨床病例討論經驗累積，同時上傳記錄到學會，收集足夠的案例作為是否能考試的審核，故每週皆會有一次臨床病例(10~15cases)討論，星期

五則是會有一次一小時特殊案例與討論。ABMG的molecular genetic fellows大都為在遺傳博士畢業，在實驗室當post dr一兩年後再考，因為訓練完畢後就能夠工作，薪水也不錯，也可轉入遺傳公司，全美能訓練的實驗室也有限，因此考試競爭很激烈。而細胞遺傳的fellows則是獨立招生。

其他實驗室也有自己的會議，特別是全基因體實驗室的whole exome sequence sign out meeting非常地吸引人，這次過去剛好是NGS進入臨床風起雲湧的階段，除了已經很熟知的NIPT的應用，在遺傳疾病上進展很大的是whole exome sequence，在美國政府的補助之下，不少實驗室都拿到經費針對找不出病因但又可能有遺傳疾病的病童或是大人進行whole exome sequence (WES)。貝勒MGL是最早將變成臨床選項，這意味著醫師只要覺得有需要，保險公司也願意，就可以直接付費或自費進行。這衝擊了panel式的檢測，如果WES價格越來越趨近，保險公司該如何給付，這都是一直在爭辯的話題。平時也有一些遺傳大師來演講，例如發現BRCA1/2 genes的Mary-Claire King教授來演講他們新的研究，演講前還討論安潔莉娜的一些小故事，非常有趣，最後還能跟教授合影，讓我覺得非常興奮呢！

這此期間也參與了ACMG美國遺傳學會and AACR美國癌症年會，不管那個會議都進入應用NGS and whole exome sequence的世代，不管是human genetics or cancer genetics，聽了許多演講，眼界大開，收穫良多。

日常點點滴滴 - 休士頓風景

在美國大都要有車，休士頓也是沒有車不行，因為每個地方距離都很遠，雖然上班可以借由公共交通工具，因為院區裡的停車費超貴，或是要去搶學校有限的免費停車位。但是平時出門買東西還是得用車補充日用品。休士頓這一區有些住商混合區，所以如果短期進修選擇不買車，一開始就可以選擇附近有大型超商的出租公寓，或是跟同學結伴週末出門買東西。

醫學中心區旁邊是有南方哈佛之稱的私立Rice university (萊斯大學)，校園很美。對面有Hermann park，這個公園的名稱用來紀念休士頓地區一位有名的慈善富翁，George Henry Hermann，公園裡有休士頓動物園、日本花園Japanese garden，旁邊也有自然歷史博物館，附近有美術館，據說火箭隊林書豪也是住在這區

裡面。公園前方入口的雕像是Samuel Houston，是德州共和國的總統，也是第一位德州州長。公園非常的舒服，適合下午去散步放鬆，七月四日獨立日那天也有施放盛大的煙火。

休士頓本身有許多公共景點，如美術館、動物館、兒童博物館或是自然歷史博物館。這些公共景點大部分需要收費，可以辦張Houston city pass，包含NASA，都可以減免門票費用，或是趁著公告的免費入場時間進入參觀，也是可以省不少錢。

購物景點的話有休士頓很著名的Galleria Houston and Rice village，前者是大的shopping mall，裡面有非常多的商店；後者則比較像是商店街，距離醫學中心很近，異國美食很多。Outlet的話就需要開到大休士頓區外圍。

NASA space center在休士頓郊區clear lake約半小時車程的地方，入園後可參與一個導覽整個太空發展歷史和太空人訓練基地的活動，外面也有一些很適合孩子的遊樂園。一般來說都還會順道到附近的海濱樂園Kemah Boardwalk，裡面有個超大的木造雲霄飛車，附近有一些餐廳還不錯。

貝勒台灣同學會

貝勒醫學院有一個組織良好的台灣同學會，面的成員多為在貝勒念博士班的同學或是前往貝勒當博士後研究員的成員。過去時也是透過FB社團，先跟裡面的同學聯絡上，藉著他們的幫忙，特別是車子和有一些二手用品，他鄉的起步就會順遂很多。貝勒同學會比起MD Anderson cancer center UT系統的同學會比較小而美，相對就比較常聚會，聯絡感情。所以如果有要過去當地，也可以聯絡同學會。

結語

這次能出國順利，實在是感謝Dr Wong的幫助與指導，除了平日工作場合的照顧之外，開會時她也邀請我同住一個房間，我們東聊西聊，讓我見識老師的活力衝勁與豐富知識，也謝謝部內長官讓我們成行，雖然只有半年，但卻能重新充電，重新思考很多事情。也謝謝在台灣或是在休士頓幫助我們的好朋友們，看到台灣有很多優秀的青年在國外努力充實自己，令自己覺得也要更加努力呢！最後謝謝周產期醫學會能夠給我這個版面分享自己這半年的心得，實在受寵若驚。



▲與先生到NASA旅遊合成留影