

肢端肥大症

致病原因

肢端肥大症是因青春期後患者的生長素(growth hormone, GH)和似胰島素生長因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)分泌過多，導致全身組織器官不正常的增生或肥大，進而導致外表改變等多種病理變化的慢性內分泌疾病。超過 95%的患者是因腦下垂體生長素瘤所引起。其他少見病因則包括

1. 生長素釋素(growth hormone-releasing hormone, GHRH)分泌過多，可能源自下視丘腫瘤、類癌(carcinoid，多數位於氣管) 或神經內分泌瘤(常源自肺臟或胰臟)
2. 異位 (ectopic) 生長素瘤
3. 遺傳性疾病

如果 GH 和 IGF-1 分泌過多是發生在青少年期，由於此時骨骼尚未癒合，患者會不斷長高，超過同年齡身高，就是俗稱的巨人症。

流行病學

國外統計結果顯示肢端肥大症的男女比例接近，初診斷年齡以 40-50 歲年齡層居多；盛行率約為每百萬人 40-125 例，每年新增約每百萬人 3-4 例。而台灣的初步估算，盛行率約為每百萬人 39-82 例，與國外報告相近，不過可能仍有很多病人未被診斷出來。

臨床表現

(表格取自內科學誌 2016：27：283-294 肢端肥大症之診治：台灣專家共識)

腦下垂體腫瘤的壓迫效應 (mass effect)	頭痛、視力受損 (如視野缺損)、腦下垂體柄壓迫 (pituitary stalk compression)	
	垂體低能症	次發性之甲狀腺低能症、性腺低能症、腎上腺低能症
	高泌乳素血症	女性月經紊亂、溢乳和不孕；男性性慾減退和陽痿
GH/IGF-1 分泌過多造成的病變	全身性病理改變	內臟增大 (心臟、腎臟、甲狀腺等)、軟組織和皮膚的改變 (皮膚粗厚、軟組織肥大、皮贅、黑色棘皮症)、手腳粗大肥厚、無法做精細動作、多汗、皮膚油質感
	顏面部改變	唇變肥厚、舌頭粗大、鼻唇溝皮褶隆起、頭顱皮膚明顯增厚褶疊呈腦迴狀、額部皮膚皺褶肥厚、鼻樑變寬、頭圍變大、下頷增大前突、齒距增寬、咬合不正、顳頷關節炎、眉弓和顴骨過長、鼻額竇增大、聲音低沉
	心血管	鬱血性心臟衰竭 (收縮性和/或舒張性)、高血壓、心肌病變如心肌肥厚 (雙側心室肥厚或不對稱性室中隔肥厚)、心律不整 (例如心室期外收縮)、冠心病
	新陳代謝	葡萄糖耐受不良、胰島素抗性、糖尿病
	呼吸道	上呼吸道狹窄、肺功能異常、睡眠障礙、睡眠呼吸中止症
	消化道	膽囊癌肉、結腸癌肉、結腸憩室、結腸過長症、結腸直腸腫瘤
	骨關節	關節軟骨增厚、骨關節炎和關節疼痛、腕隧道症、骨質疏鬆
其他內分泌問題	甲狀腺腫、高尿鈣和尿路結石	

台灣調查結果顯示顏面部改變、手腳增大、打鼾是此疾病較常見的臨床表現。雖然外表改變是診斷肢端肥大症的重要線索，但有研究顯示獲得診斷的病人中僅約三分之一是因意識到外表改變而來就診；其他病人則是因視野缺損、腕隧道症或頭痛等其他合併症，甚至是與此病無直接關聯的症狀而來就診時檢查發現的。由於肢端肥大症的臨床表現通常進展緩慢，因此病人常在發病後 7-10 年才獲得診斷。

診斷

檢查項目

1. 生長激素隨機測量值(random GH)

雖然生長激素升高可能代表罹患肢端肥大症，但由於正常的腦下垂體陣分泌生長素是陣發性的，一天內會有上下波動，因此不建議以單次生長激素結果作為診斷依據；不過若測得任意血清生長激素 $< 0.4 \mu\text{g/L}$ 且下段提到的 IGF-1 正常，則可排除肢端肥大症的診斷。

2. 似胰島素生長因子 1 (IGF-1)

生長激素刺激 IGF-1 產生，IGF-1 產生後與血中的結合蛋白結合，

可顯著延長在體內的半衰期且在血清中的濃度穩定，不會像生長激素上下波動，因此更適合作為初步篩檢使用。而青春期後的 IGF-1 會逐漸下降，因此各年齡層有不同的 IGF-1 正常值。

3. 口服葡萄糖耐受試驗(OGTT)

為現行診斷肢端肥大症的黃金標準：受試者口服 75g 葡萄糖，正常情況體內生長激素會被抑制到 $< 1.0 \mu\text{g/L}$ ，若大於 $1.0 \mu\text{g/L}$ 可診斷肢端肥大症。

4. 影像學檢查

經過上述口服葡萄糖耐受試驗診斷為肢端肥大症者，下一步應進行腦下垂體的影像學檢查（最常用的為腦下垂體核磁共振），以判斷是否存在腦下垂體瘤，並可藉此評估腫瘤的大小、位置和侵犯程度。若發現腫瘤的位置接近視神經交叉，建議進行視野檢查以確定腫瘤是否已壓迫到視神經交叉；若已壓迫到則應盡快手術。

檢查合併症

1. 大腸鏡檢查

肢端肥大症會增加大腸直腸腫瘤的風險，因此可考慮定期進行大腸鏡檢查，特別是病情控制欠佳或是曾發現有結腸息肉的患者。

2. 甲狀腺檢查

多中心研究統計顯示，54% 的肢端肥大症患者併有甲狀腺結節、18-20% 有瀰漫性甲狀腺腫、1.2-7.2% 有甲狀腺癌；因此應考慮定期檢查病人的甲狀腺，並根據檢查結果對症治療。

3. 腦下垂體功能檢查

肢端肥大症有時會合併高泌乳素血症並造成性腺低能症，因此確診有肢端肥大症後可考慮檢驗泌乳素濃度。此外，腦下垂體瘤壓迫周圍正常腦下垂體組織、或病患接受手術或放射線治療等因素可能造成腦下垂體功能減退，故應定期對甲狀腺、腎上腺、性腺等腺體功能進行檢查，視情況補充相關荷爾蒙。

治療

治療目標

肢端肥大症的治療目標包括

1. 恢復生長激素和 IGF-1 至正常值
2. 控制腫瘤大小
3. 減輕症狀
4. 降低死亡風險
5. 維持腦下垂體的正常功能。目前一般採用的治療目標為 IGF-1 降至正常範圍，以及生長激素降至 $<1 \mu\text{g/L}$ ，研究顯示按此標準控制病情可降低患者的死亡風險。

治療選擇

1. 手術治療

1.1 治療效果

多數患者若經評估符合條件，則應優先選擇手術治療。手術的目的是盡量切除腫瘤並保留正常垂體功能。手術的效果立竿見影，長庚醫院的研究顯示病人的生長激素濃度在術後立即下降，並在持續下降約 9 個月後趨於穩定。另外長庚醫院的相關研究也發現治療成功率與術前生長激素濃度、腫瘤大小是否 $>2\text{cm}$ 、以及術後有無腫瘤殘留有關；不過與腫瘤是否侵犯到蝶鞍上則較無關聯。手術後有可能復發，國外研究顯示五年復發率約 2-8%。另外研究發現術前有視野缺損的病人中，部份患者在術後一年仍有進步，因此可考慮定期為此類病人追蹤視野檢查。即使未能完全根治疾病，手術亦有助於提高患者接受藥物治療的反應。臨床醫師也可透過手術取得病理檢體，藉由病理檢查結果判斷腫瘤的惡性程度、評估預後、以及預測藥物的治療效果。

1.2 手術方式

目前最常使用經蝶竇垂體瘤切除術 (trans-sphenoidal adenomectomy)，優點包括微創、安全性較佳、術後恢復較快等；另外隨著術中即時影像學檢查、神經導航等定位技術的運用，手術的治療效果更獲得進一步提升。此手術可採用顯微鏡和內視鏡兩種操作方式；有時遇到難以經蝶竇切除的腦下垂體腫瘤時，亦可考慮傳統的開顱手術。

1.3 手術併發症的處理與防範

手術可能導致正常腦下垂體組織損傷，造成新出現的垂體前葉功能減退問題並影響包括腎上腺、性腺、甲狀腺等腺體的荷爾蒙分泌，因此術後需注意監測並對症治療。術後約兩週內亦需注意監測腦下垂體後葉功能，有些病人可能會因抗利尿素 (ADH) 分泌異常而出現暫時性的低鈉血症，須視情況採取水分限制、鹽分補充等處置。另外暫時性的尿崩症也較常見，有些病人甚至需要以 desmopressin 治療一段時間。手術亦可能損傷周邊組織，造成周邊血管神經(如視神經)損傷、腦脊髓液外漏、鼻中隔穿孔、鼻竇炎、顱底骨折等併發症；其它與手術相關的併發症包括靜脈栓塞和肺炎等，但發生率均很低。

1.4 再次手術

國外一項研究顯示，首次手術後未能完全緩解的病人再次接受手術後，有超過一半的病人其病情可獲得控制。長庚醫院針對 84 位術後復發患者的研究顯示，再次手術並於術後使用 octreotide 的併用治療效果，優於單用手術或單用 octreotide 治療。因此針對術後復發或無法達到治療目標的病人，若證實有腫瘤殘留且符合手術條件，建議再次手術。

2. 藥物治療

2.1 體抑素受器配位體類藥物(somatostatin receptor ligand, SRL)又稱生長抑素類似物，或體抑素類似物(somatostatin

analogue, SSA)。

此類藥物藉由與腦下垂體腺瘤上的體抑素受器結合，達到抑制生長激素分泌的效果。最常使用的藥物為 octreotide (商品名 Sandostatin LAR 善得定長效緩釋注射劑)或 lanreotide (商品名 Somatulin autogel 舒得寧長效型注射凝膠劑)。治療庫欣氏病(Cushing's disease)的藥物 pasireotide，其長效劑型(商品名 Signifor LAR 欣瘤伏長效緩釋注射劑)亦已獲得台灣衛生福利部食品藥物管理署 (TFDA)核准，用於對手術反應不佳以及無法接受手術治療，而且以另一種 SRL 類藥物治療亦控制不良之肢端肥大症患者。

研究顯示，以長效型 SRL 類藥物作為一線治療(primary therapy)平均 48 個月後，70.1%病人的 IGF-1 可降至正常值；另一項研究顯示，選擇長效型 SRL 類藥物做為一線治療 12 個月後，75.5% 病人的腦下垂體瘤縮小至少 25%。另外包括關節痛、多汗、軟組織腫大、頭痛等症狀常在用藥後獲得改善。

使用長效型 SRL 類藥物治療反應欠佳時，可考慮增加劑量改善治療效果；另外亦可考慮改用另一種 SRL 類藥物；一項多中心隨機第三期研究納入使用 octreotide 或 lanreotide 療效欠佳的病人，改用 pasireotide 24 週後，15-20%病人的 IGF-1 降到正常值，且 IGF-1 值平均降低 28-38.6%。

使用 SRL 類藥物常有膽結石的副作用，不過大多沒有明顯症狀；醫師應根據臨床情況判斷是否定期檢查病人的膽道，特別是疑似有臨床表現時，一般建議在體抑素類似物治療期間，每六個月追蹤一次膽囊超音波。此外，使用 pasireotide 的病人較常有高血糖的問題，研究發現此藥會造成類升糖素胜肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)和葡萄糖依賴型

胰島素釋放胜肽(glucose-dependent insulintropic peptide, GIP)等腸泌素的分泌減少，進而導致胰島素的分泌減少。因此針對使用 pasireotide 的糖尿病病人，可考慮配合使用雙基胜肽酶抑制劑(dipeptidyl peptidase-4 [DPP-4] inhibitor)，或類升糖素胜肽-1 受器促效劑(GLP-1 receptor agonist)等與腸泌素機轉相關的降血糖藥物治療，必要時亦可給予胰島素治療。

2.2 多巴胺促效劑 (dopamine agonist, DA)

藥物選擇包括 bromocriptine (商品名 Butin 伯汀錠)和對多巴胺 D2 受器更具選擇性的藥物 cabergoline (商品名 Dostinex 過乳降錠)；統合分析顯示，單用 cabergoline 的病人中約三分之一可降低 IGF-1 至正常值，而使用 SRL 類藥物治療欠佳的病人在併用 cabergoline 後，降低 IGF-1 至正常值的比率約為五成。不過 cabergoline 可能僅對病情輕微的病人較有效，且療效會隨著時間逐漸減弱。臨床醫師可根據患者的病情考慮選擇併用 SRL 和 DA 類藥物。曾有帕金森氏症相關研究發現，患者使用高劑量 cabergoline (例如一天超過 3mg)會增加心臟瓣膜異常的風險。由於肢端肥大症本來就有併發心臟病的風險，臨床醫師應考量病人的 DA 類藥物劑量，和肢端肥大症的病情控制情況，判斷是否需定期進行心臟檢查。

3. 放射治療

放射治療可做為無法接受手術、手術或藥物治療反應欠佳或不能耐受藥物時的治療選擇。治療方式包括傳統的體外放射療法(external beam radiotherapy, EBRT)和新一代的立體定位放射手術(stereotactic radiosurgery, SRS)；後者包括伽瑪刀(Gamma Knife)、電腦刀(CyberKnife)、質子射線(proton beam)等。傳統放射療法雖可有效控制病人的腫瘤大小和降低

IGF-1/GH，但速度較慢，平均需約 10 年甚至更長時間才能達到病情緩解的程度。目前較常選擇 SRS 療法，不但療程較短且改善病情的速度也更快；一項 SRS 的研究顯示，有 65.4% 的病人在追蹤 61.5 個月的期間達到病情緩解，平均需 27.5 個月。放射治療 5-10 年後，約 50% 的病人會出現腦下垂體功能減退的情形，應注意定期監測。伽瑪刀可能會併發放射性壞死(radionecrosis)，但較罕見；傳統放射療法還可能發生如腦血管病變、腦神經損傷、續發性腫瘤、認知改變等併發症。

後續追蹤

應定期檢查病人的生長激素和 IGF-1 等生化指標，來判斷治療效果和追蹤病情變化。美國內分泌學會認為，生長激素 < 1.0 $\mu\text{g/L}$ 代表病情獲得控制。IGF-1 在體內的半衰期較長，術後需等待一段時間才能進行檢查；美國內分泌學會認為，可在術後 12 週或之後檢查 IGF-1 以評估手術療效。即使確認手術成功，亦須至少每年檢查 IGF-1，因為仍有病人可能在 10-20 年後復發。有時亦可考慮檢測 OGTT GH 進行追蹤(例如 GH 隨機測量值 $\geq 1 \mu\text{g/L}$ 時)。

定期進行影像學檢查也很重要，特別是病人的生化指標異常，或是出現疑似復發的臨床表現時。術後的影像學檢查可幫助評估腫瘤殘留情況和追蹤病情變化，一般建議術後至少 12 週後再安排核磁共振(MRI)檢查腫瘤殘留情況。臨床醫師可根據手術情況和術後生化指標檢測結果，判斷是否應及早進行影像學檢查，藉以評估腫瘤殘留情況和再次手術的可能性。