

肢端肥大症

邱司漢^{1,2} 黃立言¹ 孫毅麟³ 譚光還⁴ 黃毓龍⁵ 石光中⁶

國軍桃園總醫院¹ 內科部
 三軍總醫院² 內科部新陳代謝科³ 家庭醫學部
 桃園榮民醫院⁴ 骨科部⁵ 麻醉部
 台北榮民總醫院⁶ 內科部新陳代謝科

摘要

肢端肥大症 (acromegaly) 是一罕見疾病，特徵是器官不正常的增生或肥大，尤其在四肢和顏面。過量生長素 (growth hormone, GH) 的分泌，在青春期之前，因骨骺尚未閉合，因此會引起巨人症 (gigantism)；而在青春期之後，則會導致肢端肥大症。生長素分泌過多的病程通常是緩慢的，其會逐漸影響代謝功能和生長發育。診斷標準包括了臨床症狀、生化檢驗和影像發現。生化檢驗主要是生長素的濃度無法被葡萄糖所抑制 (生長素的濃度仍然 >1 ng/mL) 或類胰島素生長因子 -1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 超過正常值。治療原則主要是減少生長素和 IGF-1 的分泌，如果病人罹患垂體腫瘤，則經蝶竇垂體腺瘤切除術 (trans-sphenoid pituitary adenectomy) 應是治療的首選，以減少腫瘤的大小與分泌。如果外科手術無法將生長素和 IGF-1 的濃度減至正常，則可考慮內科療法，治療藥物主要是體抑素類似物 (somatostatin analogues) 或合併放射治療。使用體抑素類似物出現明顯的抗性或副作用時，則可考慮使用生長素受體拮抗劑 (growth hormone receptor antagonist)。近年來，肢端肥大症的病人在免疫系統、心血管系統、呼吸系統和代謝方面的預後，已有明顯改善。

關鍵詞：巨人症 (Gigantism)
 肢端肥大症 (Acromegaly)
 生長素 (Growth hormone)
 類胰島素生長因子 -1 (Insulin-like growth factor 1, IGF-1)
 垂體 (Pituitary)

前言

肢端肥大症主要是垂體分泌生長素的細胞出現增生或產生腺瘤所致，因此會分泌過多的生長素。正常成人血漿生長素的濃度 < 2 ng/mL，而肢端肥大症的病人，其濃度可高達

100-1,000 ng/mL，治療後仍可下降至正常。過量生長素的分泌，在青春期之前，因骨骺尚未閉合，因此會引起巨人症；而在青春期之後，則會導致肢端肥大症。此疾雖不常見，但病人多會伴有軟組織、骨骼及內臟的增生肥大，垂體前葉功能亢進，晚期體能衰退，垂體前葉因

腫瘤增大壓迫，而引起繼發性垂體前葉功能低下。此病佔垂體腫瘤中的第二位，如果沒有適當治療，會增加病人的死亡率，男女比約為 1：1，發病年齡以 40-45 歲最多¹。

流行病學

肢端肥大症俗稱為「大肢症」，是一種罕見的疾病，根據國外的調查，盛行率每百萬人約 40-70 位，而每年每百萬人，可以出現 3-4 位的新病例¹。也就是說，台灣大約有 800 多位肢端肥大症的病人，每年約可見 60 位的新病例。但最近二個國外研究顯示，其實肢端肥大症的盛行率應該更高，比利時統計為每百萬人約 100-130 位²，德國則為每百萬人約有 1,000 位³。

病因

一、生長素分泌過多：造成生長素分泌過多的原因，包括了垂體腫瘤 (pituitary tumor) 和外垂體腫瘤 (extra-pituitary tumor) 二大類，佔 99%。

(一) 垂體腫瘤：其發生的機轉不明，可能在 G 蛋白的 α 亞單位 (α -subunit) 發生點突變，而使腺苷酸環化酶 (adenylate cyclase) 自動啟動，通過 cAMP 使蛋白質磷酸化，使細胞生長及分化，形成分泌生長素的腫瘤⁴。生長素分泌過多的原因有 98% 是垂體發生問題，肢端肥大症病人的垂體大多屬於生長素分泌細胞腺瘤，少數為增生或腺癌。依其分泌細胞的型態可分為 (1) 緻密顆粒型或稀疏顆粒型生長素細胞腺瘤 (densely or sparsely granulated GH cell adenoma)：屬於完全體促素細胞垂體腺瘤 (pure somatotroph pituitary adenoma)，約佔 60%。(2) 混合性生長素和泌乳素細胞腺瘤 (mixed GH cell and prolactin cell adenoma)：同時分泌生長素和泌乳素，約佔 25%。(3) 體乳促素細胞腺瘤 (mammosomatrope cell adenoma)：約佔 10%。(4) 其他較少見的腫瘤：僅佔 3%，例如：(a) 多激素分泌細胞腺瘤 (plurihormonal adenoma)：可分泌濾泡促

素 (follicular stimulating hormone; FSH)、黃體促素 (luteinizing hormone; LH)、甲狀腺促素 (thyroid stimulating hormone; TSH) 和絨毛膜促性腺素 (chorionic gonadotropin hormone; CG) 等。(b) 生長素細胞癌或轉移 (GH cell carcinoma or metastases)：大多數的腺瘤為良性，少數為腺癌 (病例數發表不到 20 例)⁵。(c) 第 1 型多發性內分泌腫瘤 (multiple endocrine neoplasia-1)：偶可見。(d) 異位蝶竇或旁咽喉竇性垂體腺瘤 (ectopic sphenoid or parapharyngeal sinus pituitary adenoma)。垂體腫瘤直徑 >10 mm 時，大約有三分之一的腫瘤已伸向蝶鞍外，約三分之一的腫瘤具有侵襲性，影響骨頭和硬腦膜。由於生長素分泌過多，繼而使 IGF-1 產生過多。

(二) 外垂體腫瘤：僅佔 1%，例如：胰島細胞腫瘤和淋巴癌等。

二、生長素釋素 (growth hormone-releasing hormone) 分泌過多：造成生長素釋素分泌過多的原因，包括了中樞 (central) 和周邊 (peripheral) 二大類，二者佔不到 1%。

(一) 中樞：下視丘生長素釋素分泌瘤，例如：錯構瘤 (hamartoma)、迷行瘤 (choristoma)、神經節細胞瘤 (ganglioneuroma) 等。

(二) 周邊：異位性生長素釋素分泌瘤，例如：支氣管類癌瘤、胰島細胞腫瘤、肺小細胞癌、腎上腺腺瘤、甲狀腺髓樣癌和嗜鉻細胞瘤⁶。但臨床肢端肥大症的症狀並不明顯，主因是其所合成的生長素釋素量，尚不足以刺激垂體分泌過多的生長素有關係。但這些腫瘤的惡性度較高，易縮短病人的壽命。

臨床症狀

肢端肥大症發病一般較為緩慢，臨床表現決定於垂體腫瘤的大小、發展速度、生長素分泌的情況，和對正常垂體組織壓迫等影響。肢端肥大症既有生長素分泌過多，又可能有促性腺素、甲狀腺促素、腎上腺促皮質素分泌不足等，使功能亢進和功能減退相混雜。垂體腫瘤

可引起頭痛、視力模糊、視野缺損、眼外肌麻痺、複視；大多數因為生長素分泌過多而表現出全身軟組織、臟器及骨骼增生肥大；引起骨、軟骨、關節和軟組織過度生長而出現一系列的症狀，例如：皮膚粗厚（圖一）、皮脂腺分泌亢進（油質感），汗腺分泌亢進而多汗，顏面部（圖二）表現尤為特別，唇變肥厚，鼻唇溝皮褶隆



圖一：皮膚粗厚，頭顱皮膚明顯增厚，鼻樑變寬，額部皮膚皺褶肥厚，鼻額竇增大。



圖二：顏面部表現尤為特別，唇變肥厚，鼻唇溝皮褶隆起，鼻樑變寬，下頷增大前突，眉弓和顴骨過長，鼻額竇增大。

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，舌頭粗且大。頭圍變大，下頷增大前突，齒距增寬，咬合困難，發生顫頷關節炎，眉弓和顴骨過長，鼻額竇增大，聲帶變粗厚，導致發音低沉。手（圖三）腳（圖四）粗大、肥厚，無法做精細動作，所穿鞋帽手套變小，成年後仍需增大尺寸。而且由於手腕



圖三：手粗大、肥厚，無法做精細動作。（左為正常對照）。



圖四：腳粗大、肥厚，所穿鞋變小。（右為正常對照）。



圖五：黑色棘皮症：頸部、腋下周圍皮膚的顏色變黑，其通常是胰島素阻抗的徵候之一。

韌帶變厚，腕部軟組織增生可壓迫正中神經，兩手會發麻。足跟墊可增厚，肌肉軟弱無力，甚至表現肌肉疼痛。可見皮膚色素沉著症、黑色棘皮症(圖五)和多毛等⁵。

在骨質密度方面，皮質骨會變厚，其多孔性消失。海綿骨則是部分密度增加或減少都有可能。最近一篇研究顯示⁷，雖然肢端肥大症病人的骨質密度和正常人沒有差別，但在脊柱骨折的發生率較高(57.5% vs. 22.6%)。骨關節病和關節疼痛發生率也較高，約30-70%，包括肩、髖、膝關節、腰骶椎，關節活動障礙，關節僵硬，脊柱後突並有桶狀胸，換氣功能障礙，促使肺部疾病的發生。

肺部疾病發生率增高、肺功能異常、肺活量降低、肺容量增加，產生上呼吸道和氣道狹窄，從而增加呼吸道感染、喘鳴和呼吸困難；會有睡眠呼吸終止症候群(sleep apnea syndrome)，發生率約60-80%，尤其是男性。其中大部分是阻塞性，另有三分之一是中樞性，與舌大產生脫垂、咽下部塌陷有關，故會增加病人的死亡率⁸。

心血管疾病主要表現在心肌肥厚、間質纖維化、心臟擴大、左心室功能減退、高血壓、冠心病和動脈粥樣硬化等⁹，剛開始時，可能沒有任何症狀。另外產生高血壓與鈉滯留、細胞外容積增加、腎素-血管張力素-醛固酮系統(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)活性降低、增加交感神經系統興奮有關，高血壓進一步會造成心肌肥厚。心臟超音波顯示心臟輸出功能改變(不正常心室填充)，造成舒張功能異常¹⁰，此時心臟收縮功能仍正常。另外，在疾病的早期就可能會出現心律不整，約有40%的肢端肥大症病人併有心室期外收縮(ventricular premature complexes)，大部分心律不整是無症狀，且在治療肢端肥大症成功後，依然持續存在。心血管病變與生長素升高和病程的進展有關，肢端肥大症的病人在45歲以後，因為心血管和腦血管粥狀硬化，以及呼吸系統疾病死亡的比率是正常人的2倍。

病人可能併有泌乳素分泌過多，而表現出月經紊亂、溢乳、不孕，男性則有性慾降低

和陽痿。內臟也會增大，尤其是心臟、腎臟最為明顯，甲狀腺也可能增大。生長素分泌過多會降低胰島素的敏感度或產生胰島素阻抗，葡萄糖耐受不良(16%-46%)乃至糖尿病(20%-56%)¹¹。可伴有高三酸甘油酯血症，脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)活性降低，導致血漿游離脂肪酸增高，生酮作用加強。肢端肥大症的病人會減少內臟脂肪和皮下脂肪的重量，但會增加肌肉脂肪的重量(造成胰島素阻抗)和瘦肉組織(lean body mass)^{12,13}。

肢端肥大症病人血漿1,25-(OH)₂-D₃的濃度可能增高，因此會增加腸道對鈣的吸收和出現高尿鈣，尿路結石也會增加。若有高鈣血症，應考慮伴有副甲狀腺高能症(多發性內分泌腫瘤)。此外，骨代謝增加，也會造成骨質疏鬆。結腸息肉和結腸、直腸癌的發生率也會增高¹⁴，其與皮膚下垂物(skin tags)和息肉的增多有關，但也有文獻認為並不會增加癌症的發生率¹⁵。如果病人沒有任何症狀，一般超過50歲建議做大腸鏡。早期垂體功能顯著增加，晚期部分激素分泌功能衰退，尤其是促性腺素等衰退較為明顯，更增加了此病的複雜性。

實驗室及其他檢查

過去測定生長素是用放射性免疫測定法(radioimmunoassays, RIAs)，但敏感度不佳。而最近所使用的two-site immunoradiometric assay(IRMA)，可增加敏感度¹⁶。正常人生長素的濃度<5 ng/mL(0.235 nmol/L)，但也有可能測到分泌脈衝，而呈現較高的濃度。肢端肥大症病人生長素的濃度可達15 ng/mL，活動期更可高至100 ng/mL，有90%以上的病人，其生長素的濃度會>10 ng/mL。生長素分泌脈衝的次數增加2-3倍，基礎生長素的濃度增加達16-20倍⁶和24小時生長素的總值較正常人高出10-15倍。

IGF-1升高，反映出24小時生長素分泌的總量增加，隨著生長素取log值的上升而增加，IGF-1正常的濃度會隨著年齡而遞減，可作為篩檢和疾病活動性的指標，也可作為肢端肥大症治療是否有效的指標。但在懷孕、青春期

時，則會有較高的 IGF-1 的濃度⁵，所以在糖尿病、慢性腎衰竭、懷孕、青春時期，使用生長素或 IGF-1 來診斷或評估治療效果並不適合。IGF-1 主要和類胰島素生長因子結合蛋白-3 (IGF binding protein-3, IGFBP-3) 結合，在肢端肥大症的病人，其 IGFBP-3 也會增加，但在臨床診斷方面較少使用。

診斷

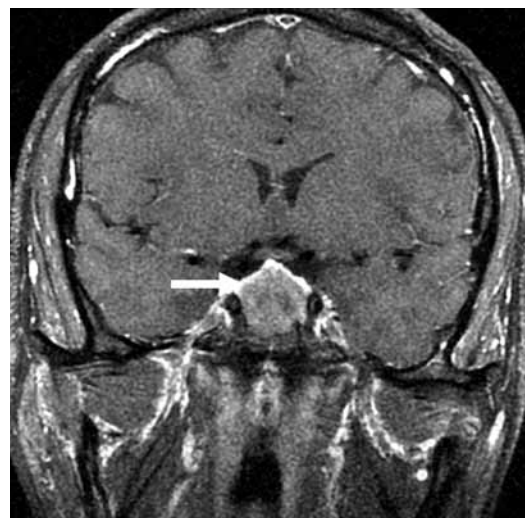
典型的肢端肥大症，僅憑症狀及外貌，再加上一系列的生活相片，有經驗的醫師已能診斷。但早期症狀不明顯者，診斷不易。由於生長素的作用緩慢，因此病人外表臉型或體型的變化，很容易被誤認為是年紀增長的關係，導致診斷的時間常會延遲多年。現在由於檢驗技術的進步，生長素濃度的測定，較前更為簡單和方便，再加上精密的核磁共振造影檢查，可以提早 2-3 年發現這種疾病¹⁷。生長素的濃度若 $< 0.4 \text{ ng/mL}$ 和 IGF-1 的濃度正常，則可排除肢端肥大症，若生長素的濃度 $> 0.4 \text{ ng/mL}$ 及 (或) IGF-1 的濃度偏高，則可加做生長素抑制試驗以確定診斷。如果生長素抑制試驗的結果：生長素的濃度 $< 1 \text{ ng/mL}$ ，則可排除肢端肥大症；若生長素的濃度仍 $> 1 \text{ ng/mL}$ ，則肢端肥大症的診斷確立。診斷依據有三點：

- 一、典型面貌，肢端肥大等全身徵象。
- 二、內分泌檢查：測定血漿生長素、IGF-1 的濃度和生長素抑制試驗。

生長素抑制試驗：口服葡萄糖抑制生長素分泌試驗是診斷肢端肥大症最簡單和最專一性的動力學檢查。試驗開始前膀胱應完全排空，成人給予 75 g 的口服無水葡萄糖 (孩童以 1.75 g/kg 計，最大量至 75 g)，葡萄糖應充分溶解在 300 mL 的溫水中，並於 5 分鐘內喝完。服用前和服用後分別於第 30、60、90、120 和 180 分鐘時，抽取 3 mL 的靜脈血液檢體，注入乾淨的玻璃瓶，以檢測血漿生長素的濃度，並應小心防止病人在任何階段出現嘔吐的現象。正常人服用後 2 小時，生長素的濃度會降至 1 ng/mL 以下。而肢端肥大症的病人，其生長素

的分泌不受葡萄糖的抑制，其生長素的濃度大都仍 $> 5 \text{ ng/mL}$ 。但有少數病人在口服葡萄糖後，其生長素的濃度仍會 $< 1 \text{ ng/mL}$ ，所以最近有些研究建議改用化學發光法 (chemiluminescence) 和螢光標定 (fluorometric) 來檢測生長素的濃度，生長素的濃度應定在 $< 0.3 \text{ ng/mL}$ ¹⁸。

- 三、放射線檢查：頭顱 X 光檢查可見顱骨板增厚、頭顱變大，多數病人可見蝶鞍擴大、前後突破壞、鼻額竇增大。蝶鞍區壓迫除典型症狀體徵外，蝶鞍增大，床突被侵蝕。指端骨呈叢毛狀，長骨及脊椎骨 X 片上出現骨質疏鬆，皆為診斷肢端肥大症的重要依據。核磁共振造影檢查較其它的放射線檢查更有助於診斷 (圖六)，其不僅適



圖六：核磁共振造影檢查顯示垂體腺瘤。(上為矢切，下為冠切)。

用於顱內病變，也可適用於其他處的異位性腫瘤病變 (例如：胸、腹部)。

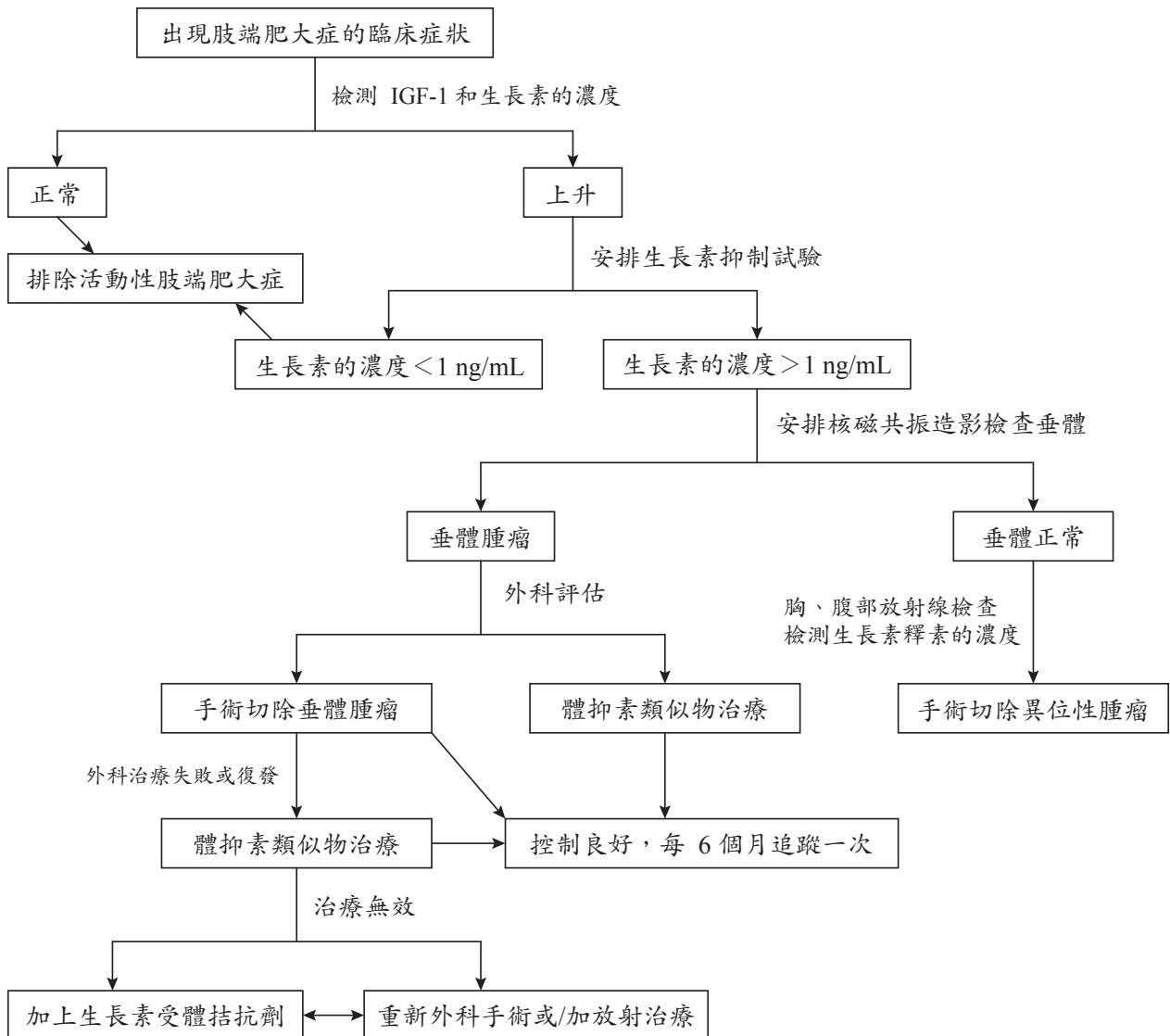
治療

肢端肥大症治療的目標主要有 (1) 降低生長素的濃度到 <1 ng/mL, (2) IGF-1 的濃度恢復正常, (3) 症狀減輕和減少併發症¹⁹。此外，治療目標還有減少腫瘤的大小和恢復垂體的功能。治療的方法有 (1) 藥物治療 (2) 手術治療和 (3) 放射治療。診斷和治療的流程，如圖七⁶。

一、藥物治療

(一) Bromocriptine：能抑制肢端肥大症的病人分泌生長素及泌乳素，抑制生長素時需較

高的劑量，為了避免副作用，可從小劑量 (1.25 mg) 開始，於睡前或進餐時與食物一起服用，初始劑量為每日一次，數日後能適應者，可每隔 3-7 日增加 1.25-2.5 mg，逐漸達到有效劑量，有時每日需 60-70 mg，一般要 15 mg 以上，分 2-3 次服用。約 2 周後，症狀開始減輕，壓迫症狀減少；2-3 月後呈現明顯療效，甚至腫瘤縮小，生長素和泌乳素明顯下降者約佔 2/3 左右，但 IGF-1 的濃度能夠恢復正常的，只有 10%。新一代 cabergoline 的效果較好²⁰，此藥是多巴胺促效劑 (dopamine agonists)，能夠抑制生長素的分泌，但必須持續治療數年 (有



圖七：肢端肥大症的診斷和治療流程⁶。

報告使用 7 年以上)，停藥後易復發，如無效或復發者，常須輔以手術或放射治療。因此，它只被當作一種輔助治療的藥物，可用於小腺瘤或大腺瘤且已有鞍外壓迫症狀者。約 60% 的病人會產生副作用，主要是腸胃道的症狀（例如：噁心、嘔吐、消化不良、腹痛），其它還有姿勢性低血壓、頭暈、頭痛等。

(二) 體抑素類似物：能抑制體抑素和其受體結合，減少生長素的分泌，體抑素受體 (somatostatin receptor, SST) 有 5 種亞型，主要是 SST2 和 SST5。此藥作為第一線治療時，可使 60-70% 病人生長素的濃度 <2 ng/mL，50-80% IGF-1 的濃度恢復正常²¹，20-70% 腫瘤變小²²。如果病人有手術禁忌、其它嚴重疾病，則可考慮在術前使用²³。它的缺點是需要長期皮下注射，藥價昂貴，停藥後腫瘤仍會復發。副作用是注射部位疼痛和胃腸道症狀（例如：噁心、腹脹、腹痛、腹瀉等），但通常是暫時的，偶見膽結石。最近有研究顯示，該藥會使胰島素分泌輕度下降，血糖上升²⁴。目前健保局規定要經過手術或放射治療後，仍無法將生長素和 IGF-1 的濃度控制到正常，才可使用，因此不能作為第一線治療。目前國內上市的體抑素類似物有前二種：

1. Sandostatin (octreotide)：它是體抑素的八肽類似物。Octreotide 比體抑素抑制生長素的效力及特異性明顯增高，且作用時間顯著延長。廣泛的臨床證實使用 octreotide 來治療肢端肥大症的療效顯著，手術後及放射治療後，對病情控制仍不佳的病人帶來希望。開始劑量為 50 μ g，皮下注射，每 12 小時 1 次，而後漸增至 100 μ g，每日 2-3 次。過去皮下注射 octreotide，一天三次，甚不方便，現有長效劑型的 octreotide LAR (Sandostatin[®] LAR 10, 20, 30 mg) 每月肌肉注射一次，是病人的一大福音²⁵。也有研究顯示 Sandostatin[®] LAR 可直接作為第一線的治療²⁶。

2. Somatuline (lanreotide)：它是一種新、長效型體抑素類似物，能抑制生長素的分泌。是一種緩慢釋放型的藥物，可避免重複肌肉注射或持續給藥的不便。現有 Somatuline[®] Autogel[®] 60, 90, 120 mg，每月皮下注射一次，從中等劑量開始使用，視病人的狀況調整。

3. Pasireotide (SOM230)：其主要和 SST1-3 和 SST5 結合，親合力比 octreotide 和 lanreotide 強，目前還在藥物實驗階段²⁷。

(三) Pegvisomant (Somavert[®] 10, 15, 20 mg)：是一種生長素受體拮抗劑，作用在周邊組織，阻止生長素和其受體結合，抑制生長素的活性和減少 IGF-1 的產生。因無法抑制生長素的分泌作用，因此無法使用生長素的濃度來評估療效。Pegvisomant 皮下注射每日一次，90% IGF-1 的濃度可恢復正常²⁸，但少數病人的腫瘤變大²⁹。其副作用則會造成肝指數升高，甚至變成肝炎³⁰。

二、手術治療

應作為首選，隨著經蝶竇垂體腺瘤切除術的進展、立體定位等治療技術的運用，使得外科手術的治癒率、安全性也獲得提升，手術併發症和術後垂體功能損傷也會相對減少，治癒率約 40-70%³¹。手術可直接看到腫瘤組織，並避開視交叉和視神經，可將腫瘤完全切除；蝶鞍內小腺瘤 (<10 mm) 適宜手術切除；而大腺瘤 (>10 mm) 尤其是向鞍上發展或伸向海綿竇，生長素的濃度愈高者，手術治癒率則愈低，醫師手術的經驗也很重要。過去術後基礎生長素的濃度應 <2.5 ng/mL，葡萄糖負荷後生長素的濃度應 <1 ng/mL，則可作為治癒的標準³¹。但較新的文獻分別以基礎生長素的濃度 <1 ng/mL 和葡萄糖負荷後生長素的濃度 <0.4 ng/mL 作為治癒的標準，一般術後 3 個月追蹤生長素的濃度，若效果不好，則考慮放射治療或藥物治療³²。併發症主要包括三個方面：影響內分泌功能、周邊組織受傷和醫源性傷害。內分泌功能併發症：包括新出現的垂體前葉功能低下和暫時性或持續性尿崩症；周邊組織受傷併發症：包括視神

表一：肢端肥大症的治療結果³²

治療結果	診斷標準	處理方式
活動性肢端肥大症	基礎生長素的濃度 > 1 ng/mL，葡萄糖負荷後生長素的濃度 ≥ 0.4 ng/mL。 IGF-1 的濃度升高。 出現臨床症狀。	定期追蹤核磁共振造影檢查。 定期追蹤和治療併發症。 積極治療或改變治療方式。
肢端肥大症已控制	基礎生長素的濃度 < 1 ng/mL，葡萄糖負荷後生長素的濃度 < 0.4 ng/mL。 IGF-1 的濃度正常。	每 2-3 年追蹤核磁共振造影檢查。 持續治療或減少藥物劑量。

經損傷、周邊神經血管損傷、腦脊液鼻漏、鼻中隔穿孔、鼻竇炎、顱底骨折等；其它與手術相關的併發症：包括靜脈血栓和肺炎等，但發生率均很低。

三、放射治療

適用於手術後、但仍有殘餘腫瘤的輔助治療，或疾病早期腫瘤較小、無視野缺損和壓迫症狀時，防止腫瘤細胞生長，減少生長素的合成和分泌。放射治療的缺點是不能迅速使腫瘤縮小，改善視力。放射治療包括常規高電壓照射，總量 45-50 Gy，每周 5 次，共 4-5 周，治療率約為 50-60%，平均需要 7-10 年生長素的濃度才能恢復正常，緩不濟急³³。在等待治療發揮效果的時間，可以併用藥物治療。放射治療的副作用包括：垂體功能低下、視神經損傷、增加腦血管病變，甚至誘發惡性病變，80-100% 病人的副作用在 10-15 年內發生。 α 粒子照射需要有迴旋加速器，劑量約 90 Gy，可使小腺瘤和大腺瘤分別經 3 年和 5 年後，才會使血漿生長素的濃度 < 5 ng/mL，垂體功能低下症約見於一半的病人。質子刀放射手術 (proton-knife) 可提供 120 Gy，三分之一的病人可在 2 年內，使生長素的濃度 < 5 ng/mL，但平均 2-8 年後，可能發生垂體功能低下症。伽瑪刀 (γ -knife) 為立體定位放療，適用於垂體小病變，可防止視交叉、視神經和海綿竇結構的損傷。

其他併有垂體功能低下、甲狀腺高能症、糖尿病、尿崩症等症狀的病人，應採用個別症狀治療。嚴重頭痛者，也可給予適當的止痛、鎮靜劑，但須儘量避免給予可能造成成癮的藥物。

預後

肢端肥大症的病人如果沒有接受任何治療，預後較差，且死亡率較高³⁴，顯然死亡率與併發症的增多有關，平均壽命減少 10 年¹，主要是因心血管疾病。在二個統合分析中^{34,35}，肢端肥大症的死亡率是正常人的 1.72 倍，但如果提早診斷和有效治療，其死亡率和預後，則會有所改善³⁶。高濃度的生長素或 IGF-1、高血壓或心肌病變都是不好的預後。其它如症狀出現的早晚、糖尿病、血脂、癌症等相關性則較小¹⁵，肢端肥大症的治療結果 (表一)³²。

結論

肢端肥大症的病人除了造成外貌的改變，也會增加心血管、呼吸系統、新陳代謝等問題和增加腫瘤的發生率。由於大部份的病人，無法經由一次手術完全根治，仍須長期追蹤和治療，因此病人如可互相鼓勵，互相照料和關心，則會使人生更有自信。為此國內有「大肢俱樂部」的產生，「大肢俱樂部」是民國 82 年 7 月 3 日由台大醫院所成立的團體，同時也設立了聯絡網站，網址是 <http://www.acromegaly.com.tw>。另外目前經由中華民國內分泌學會執行台灣肢端肥大症病人的登錄，可以了解台灣對此類病人照顧的情形，並作為未來政策的參考。

參考文獻

1. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999; 2: 29-41.
2. Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of

- Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4769-75.
3. Schneider HJ, Sievers C, Saller B, et al. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69: 432-5.
 4. Landis CA, Masters SB, Spada A, et al. GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature* 1989; 340: 692-6.
 5. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, et al. Pituitary tumours: acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 555-74.
 6. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355: 2558-73.
 7. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, et al. Prevalence of vertebral fractures in men with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4649-55.
 8. Herrmann BL, Wessendorf TE, Ajaj W, et al. Effects of octreotide on sleep apnoea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 309-15.
 9. Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev* 2003; 24: 272-7.
 10. Gouya H, Vignaux O, Le Roux P, et al. Rapidly reversible myocardial edema in patients with acromegaly: assessment with ultrafast T2 mapping in a single-breath-hold MRI sequence. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 1576-82.
 11. Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 102-52.
 12. Freda PU, Shen W, Heymsfield SB, et al. Lower visceral and subcutaneous but higher intermuscular adipose tissue depots in patients with growth hormone and insulin-like growth factor I excess due to acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2334-43.
 13. Katznelson L. Alterations in body composition in acromegaly. *Pituitary* 2009; 12: 136-42.
 14. Renehan AG, O'Connell J, O'Halloran D, et al. Acromegaly and colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, biological mechanisms, and clinical implications. *Horm Metab Res* 2003; 35: 712-25.
 15. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2929-34.
 16. Bidlingmaier M, Freda PU. Measurement of human growth hormone by immunoassays: current status, unsolved problems and clinical consequences. *Growth Horm IGF Res* 2010; 20: 19-25.
 17. Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B, et al. Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2035-41.
 18. Cazabat L, Souberbielle JC, Chanson P. Dynamic tests for the diagnosis and assessment of treatment efficacy in acromegaly. *Pituitary* 2008; 11: 129-39.
 19. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1509-17.
 20. Newman CB. Medical therapy for acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 171-90.
 21. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, et al. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4465-73.
 22. Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, et al. Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4554-63.
 23. Colao A, Ferone D, Cappabianca P, et al. Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3308-14.
 24. Mazziotti G, Floriani I, Bonadonna S, et al. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: a metaanalysis of acromegaly studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1500-08.
 25. Yang LP, Keating GM. Octreotide Long-Acting Release (LAR): A Review of its Use in the Management of Acromegaly. *Drugs* 2010; 70: 1745-69.
 26. 張天鈞。肢端肥大症直接用 octreotide LAR® 治療的好處。當代醫學 2007; 34: 963-7。
 27. Wilson C. Pharmacotherapy: Pasireotide shows promise for the treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 417.
 28. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001; 358: 1754-59.
 29. Jimenez C, Burman P, Abs R, et al. Follow-up of pituitary tumor volume in patients with acromegaly treated with pegvisomant in clinical trials. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 517-23.
 30. Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, et al. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 75-82.
 31. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 379-87.
 32. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3141-48.
 33. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3779-85.
 34. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, et al. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 61-7.
 35. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 89-95.
 36. Chanson P, Maison P. Does attainment of target levels of growth hormone and insulin-like growth factor I improve acromegaly prognosis? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5: 70-1.

Acromegaly

Szu-Han Chiu^{1,2}, Li-Yen Huang², Yi-lin Sun³, Kuang-Huan Tan⁴,
Yu-Lung Huang⁵, and Kuang-Chung Shih⁶

¹*Internal Medicine, Armed Forces Taoyuan General Hospital, Taoyuan, Taiwan;*

²*Division of Endocrinology & Metabolism, Department of Internal Medicine,*

³*Department of Family and Community Health, Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan;*

⁴*Department of Orthopedics, ⁵Department of Anesthesiology,
Taoyuan Veterans Hospital, Taoyuan, Taiwan;*

⁶*Division of Endocrinology & Metabolism, Department of Internal Medicine,
Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan*

Acromegaly is a rare disease characterized by exaggerated somatic growth, especially involving the extremities and face, that is associated with systemic manifestations related to organ overgrowth. High exposure to growth hormone produces gigantism in youths prior to epiphyseal fusion and acromegaly in adults. Effects of hypersomatotrophism is characterized by slowly progressive acquired somatic disfigurement (mainly involving the acral and soft tissue growth) and metabolic function. The diagnostic criteria include clinical presentations, biochemical profiles and image findings. The laboratory data requires GH concentration unsuppressible by an oral glucose load (>1.0 ng/mL) or by detection of increased levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I). A comprehensive strategy for treatment is aimed at management of the pituitary mass, and at reducing GH and IGF-I hypersecretion. Transsphenoidal surgery is generally the first-line treatment. If surgery fails to correct GH/IGF-I levels to normal values, medical treatment with somatostatin analogues and/or radiotherapy can be tried. The GH-receptor antagonist (pegvisomant) is used in patients with resistance to or intolerance of somatostatin analogues. The prognosis has improved in the recent years; it is definitive by rheumatologic, cardiovascular, respiratory and metabolic consequences. (*J Intern Med Taiwan* 2011; 22: 9-18)