

葛瑞夫茲氏眼病變－從致病機轉到處理

張天鈞

國立台灣大學醫學院內科 台大醫院內科部

摘要

甲狀腺機能亢進症、葛瑞夫茲氏眼病變和脛前黏液水腫是葛瑞夫茲氏病的三大表徵。甲促素(TSH)受器抗體刺激甲狀腺濾泡細胞的甲促素受器，導致甲狀腺荷爾蒙的過度製造，而產生甲狀腺機能亢進症。至於眼病變和脛前黏液水腫的原因，雖較不清楚，但目前已知葛瑞夫茲氏眼病變是一種自體免疫疾病。可能是血中可以和甲促素受器作用的T細胞，與眼窩組織的脂肪細胞和成纖維細胞上的甲促素受器作用，然後分泌細胞激素，刺激成纖維細胞分泌黏多糖(glycosaminoglycan)。而黏多糖可以吸收水分，使得眼肌肉和眼球後組織的體積漲大。在處理方面，電腦斷層攝影是標準的檢查方法。此外，要評估其活動性，若是活動的，則可給予高劑量腎上腺皮質類固醇。若已不具活動性，但仍有症狀，則可考慮手術。而且要能隨時保持甲狀腺功能在正常範圍。總之，葛瑞夫茲氏眼病變的處理，是跨科的，必須有好的團隊合作，才能讓病人得到最好的治療。

關鍵詞：葛瑞夫茲氏眼病變 (Graves' ophthalmopathy)
葛瑞夫茲氏病 (Graves' disease)
黏多糖 (Glycosaminoglycan)
電腦斷層攝影 (Computed tomography)

前言

甲狀腺機能亢進症最常見的原因是自體免疫性疾病¹，也就是葛瑞夫茲氏病(Graves' disease)所造成。甲狀腺機能亢進症、葛瑞夫茲氏眼病變(Graves' ophthalmopathy)和脛前黏液水腫是葛瑞夫茲氏病的三大表徵。甲促素(TSH)受器抗體刺激甲狀腺濾泡細胞上的甲促素受器，導致甲狀腺荷爾蒙的過度製造，而產生甲狀腺機能亢進症。至於眼病變和脛前黏液水腫的原因，雖較不清楚，但目前已知葛瑞夫茲氏眼病變是一種自體免疫疾病。可能是血中可以

和甲促素受器作用的T細胞，與眼窩組織的脂肪細胞和成纖維細胞上的甲促素受器作用，然後分泌細胞激素，刺激成纖維細胞分泌黏多糖(glycosaminoglycan)。而黏多糖可以吸收水分，使得眼肌肉和眼球後組織的體積漲大。

葛瑞夫茲氏眼病變又稱甲狀腺眼病變(dysthyroid ophthalmopathy或thyroid eye disease)，現將其致病機轉和處理方法，就目前進展，介紹如下。

葛瑞夫茲氏眼病變的臨床特徵

葛瑞夫茲氏眼病變的診斷，若沒經驗，常

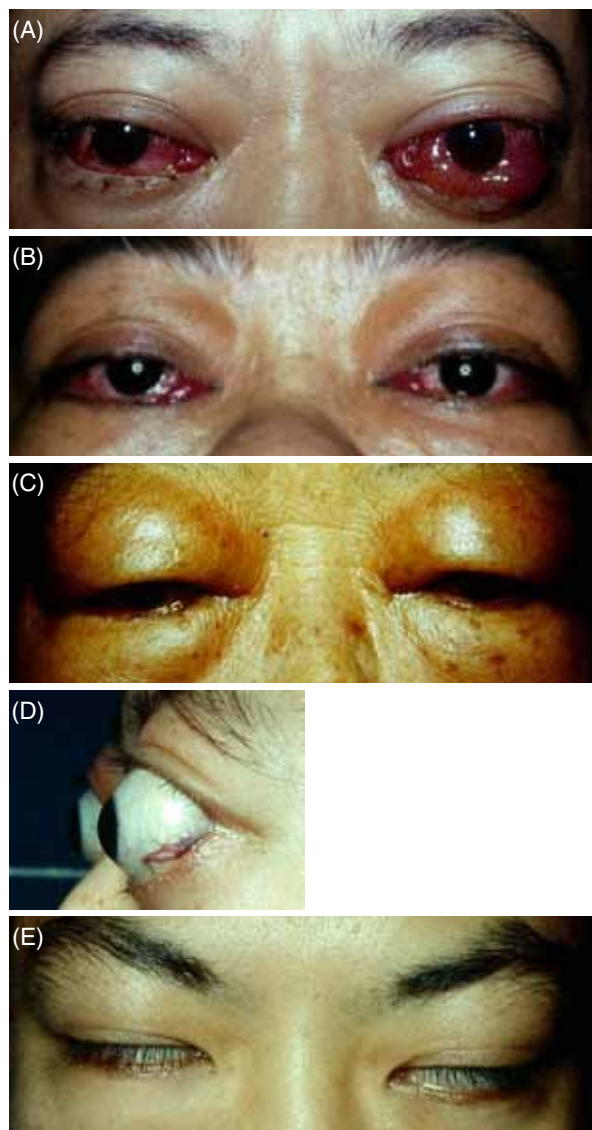
被誤診為結膜炎。臨床上，病人在初期看起來眼皮上拉，有點像在瞪人家，這是因為交感神經活性較強或提瞼肌發炎所致。有的則是眼睛酸澀、怕光、流淚，比較厲害時眼結膜充血，甚至積水(圖一A)，或內眥紅腫(圖一B)，眼皮也可能紅腫(圖一C)。有的因眼後脂肪或眼肌肉(extraocular muscle)體積增加，造成眼睛突起(圖一D)，但不一定伴隨紅腫，可能只不過因眼突使眼皮閉不緊(圖一E)，使得結膜角膜容易乾澀受傷，而有發炎的現象，這時通常在中間偏下方結膜變紅，特別是在早上睡醒時。

由於眼球裡面的內直肌腫大發炎，病人眼球轉動時會有酸痛的現象。由於下直肌發炎腫大的機會也多，因此往上看時比較容易酸痛，到後來，即使沒有轉動，也會出現脹痛的現象。此外，由於兩眼眼肌肉發炎不對稱(圖二A)，甚至後來進展至纖維化，以致轉動時，甚至在直視，會出現複視的現象。腫大的眼肌肉在內直肌部分可以在內眥看到，此外有時在外側也可以看到(圖二B)。而腫大的眼肌肉會壓迫視神經，特別是在視神經從眼球要進入腦部的地方，導致視力減退。另外，病人在看上面的時候，容易出現眼壓上升的現象。

臨床診斷與評估

臨床上要診斷葛瑞夫茲氏眼病變，除了外表給醫師的感覺以外，要注意檢查是否有甲狀腺的問題，包括脈搏是否加速、是否有對稱性甲狀腺腫大，這是因為要看看是否有葛瑞夫茲氏病，當然少數的橋本氏甲狀腺炎病人也可能出現甲狀腺眼病變。此外，雖然病人常有甲狀腺機能亢進，但並不一定，因為正常甲狀腺功能或甲狀腺機能低下，也可以出現葛瑞夫茲氏眼病變。

在實驗室檢查方面測定甲狀腺功能，例如 T_3 、 T_4 和TSH，或做 FT_4 和hsTSH (high sensitive TSH)，以及甲狀腺球蛋白抗體(anti-thyroglobulin antibody)，和甲狀腺過氧化酶抗體(anti-thyroid peroxidase antibody)。而最重要的是測試甲促素受器抗體(TSH receptor antibody)，通常以TBII (thyrotropin-binding inhibitory



圖一：(A)左眼結膜充血並積水，左右眼內眥紅腫；(B)兩眼內眥紅腫；(C)眼皮紅腫；(D)眼突；(E)眼皮閉不緊。



圖二：(A)兩眼肌肉不對稱；(B)左眼可見外直肌腫大。

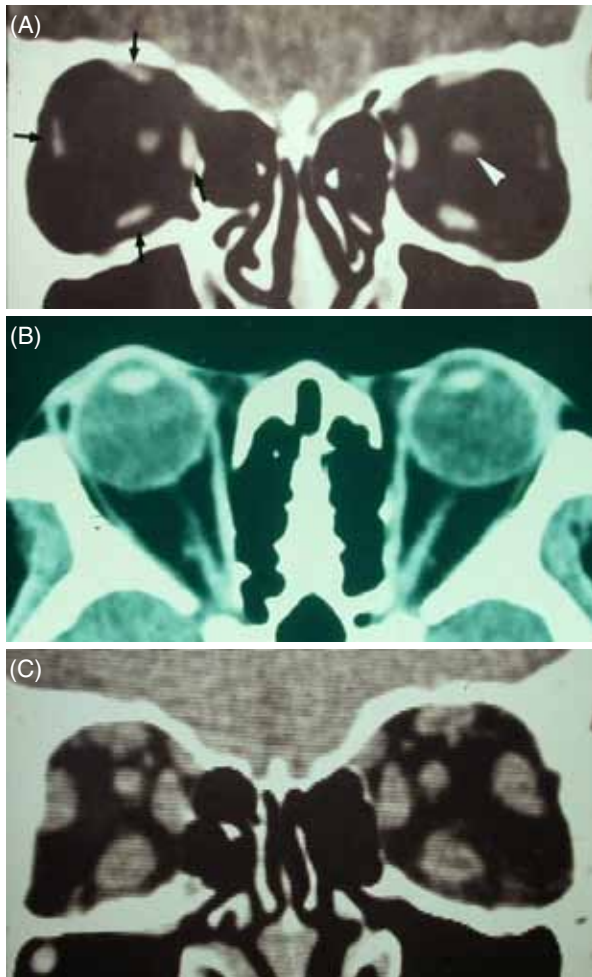
immunoglobulin) index 表示。

爲了確定病人有典型的甲狀腺眼病變，以及幫助預後評估，可以做眼球電腦斷層攝影(圖三A, B)，可以看眼肌肉有否腫大(圖三C)，腫大是否爲典型的甲狀腺眼病變，亦即中間粗、兩頭細(圖三D)，或是眼肌肉沒有腫大，但眼球後組織增加，造成眼突(圖三E)，並觀察腫大的眼肌肉是否有壓迫視神經。當然若能做核磁共振造影，要比電腦斷層攝影好，因爲除了可以提供上述的觀察外，最重要的是可以利用T2-SI (signal intensity)來預測治療的預後²，這是因爲若T2信號強度增加，特別是在影像上呈現均勻的變化，代表發炎水腫，就可以用免疫抑制劑治療，治療以後T2信號強度降低。但若腫大的眼肌肉內呈現不均質的影像，且有局部低T2信號強度的現象，代表已經出現纖維化，這時眼球轉動通常會受到限制，也有

複視，藥物治療的預後亦不佳。

除了實驗室檢查和影像學檢查外，臨床評估最主要的是要判定疾病的活性，亦即是否處於發炎狀態，因爲這樣的病人對免疫抑制劑的治療才有反應。根據國際甲狀腺學會的共識規定，將下列變化訂爲七分(Clinical Activity Score, CAS)，其原理乃在瞭解眼球是否有紅腫痛的發炎現象，包括：1. 沒有轉動時眼睛就脹痛。2. 轉動時眼球脹痛。3. 眼皮紅。4. 眼皮腫。5. 結膜充血。6. 結膜積水。7. 內眥腫等。分數愈高，活動性愈強³。

此外用Hertel眼突計測量眼突的程度，也要注意閉眼睛時閉不緊的程度、眼球轉動時各方向受限的情形、是否有複視等。同時還可以觀察眼睛往下看時眼白是否露出來(Graefe's sign)(圖四)，以及測量眼壓和視力等。



圖三：(A) 正常眼球電腦斷層攝影冠切面。箭頭為視神經，箭號為眼肌肉；(B) 正常眼球電腦斷層攝影橫切面；(C) 眼球電腦斷層攝影冠切面顯示內外下直肌皆腫大；(D) 眼球電腦斷層攝影橫切面顯示腫大之內外直肌，造成眼突，並壓迫視神經；(E) 眼球電腦斷層攝影橫切面顯示只有脂肪組織增加，造成眼突。

數位化紅外線熱影像分析評估活動性及治療效果

數位化紅外線熱影像(Digital Infrared Thermal Imaging, DITI)是一種儀器，利用相機，將影像拍攝下來(圖五 A)，並可以分析每一點的溫度，也可以利用白、紅、橙、黃、綠、藍、紫、黑來表現溫度的強弱，而以圖片來表示⁴。

因此只要讓眼病變的病人在不化妝、不喝熱水、經過8分鐘的休息後，坐在暗室內(沒有光的反射)，就可以拍攝下眼睛的影像，並分析每個地方的溫度(圖五 B)，例如內眥的溫度通常最高，其次是內結膜、外結膜、下眼皮、上眼皮。角膜則是溫度最低的地方，因為它沒有血管。此外，我們可以用外眼眶做參考點。

如果病人先做一次DITI，再用methylprednisolone 500 mg in 200 ml normal saline，點滴30分鐘，每日一次，共3次，然後再做一次DITI，我們就可以觀察治療前後的變化。我們把治療前後高溫和低溫的filter(濾鏡)都各自調在前後相同的溫度，就可以利用顏色比較治療後有沒有溫度降低，若有明顯的改善(圖五 C)，我們就可以持續每四星期用此種方法治療。

甲狀腺眼病變的致病機轉

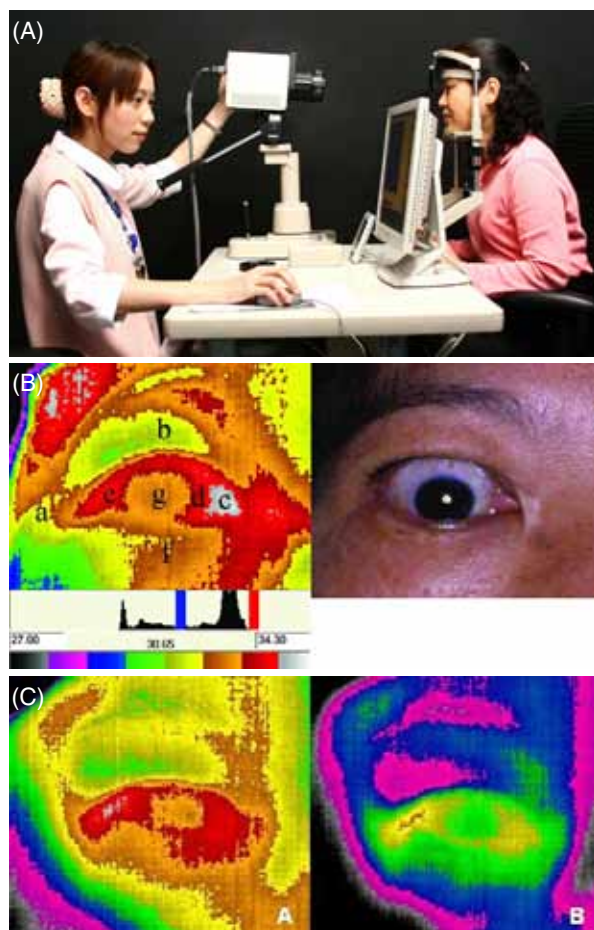
在考慮治療方法時，必須先瞭解致病機轉，這樣才知道為何要選擇這些藥物，此外也可以發明出新的治療方法。甲狀腺機能亢進與甲促素受器抗體有關。有趣的是目前最新的瞭解，並非甲促素受器抗體直接刺激眼肌肉的成纖維細胞(fibroblast)或眼窩組織的脂肪，而是血中可以甲促素受器作用的T細胞，與眼窩組織的脂肪細胞和成纖維細胞上的甲促素受器作用，然後分泌細胞激素，包括interferon- γ 、tumor necrosis factor- α 、interleukin-6、interleukin-4等。Interleukin-6可以刺激preadipocyte的成纖維細胞，以及脂肪細胞出現甲促素受器的表現。細胞激素再刺激成纖維細胞分泌glycosaminoglycan。而glycosaminoglycan可以吸收100倍的水分，因此會使得眼肌肉或眼窩脂肪組織體積漲大^{1,5}。

甲狀腺眼病變的治療方式

當活動性評估顯示病人有活動性甲狀腺眼病變時，就可以使用藥物來治療。一般最經濟、實惠，且迅速有效的方法是靜脈注射腎上腺皮質類固醇，將500 mg的methylprednisolone泡在200 ml的normal saline，點滴30分鐘，



圖四：左眼往下看時眼白露出來(Graefe's sign)。



圖五：(A) 數位化紅外線熱影像檢查；(B) 數位化紅外線熱影像檢查測眼球表面各點之溫度；(C) 數位化紅外線熱影像檢查顯示methylprednisolone治療後眼溫降低。左為治療前，右為治療後。

一天一次，共3天。病人在注射藥物24小時後會自覺酸痛改善，結膜也比較不充血⁶。至於中間要不要口服prednisolone，視活動性能否只用注射方式控制，因為中間口服給予prednisolone，比較容易出現庫欣氏症外表。此外白天可以使用人工淚液，睡前用人工淚膏。

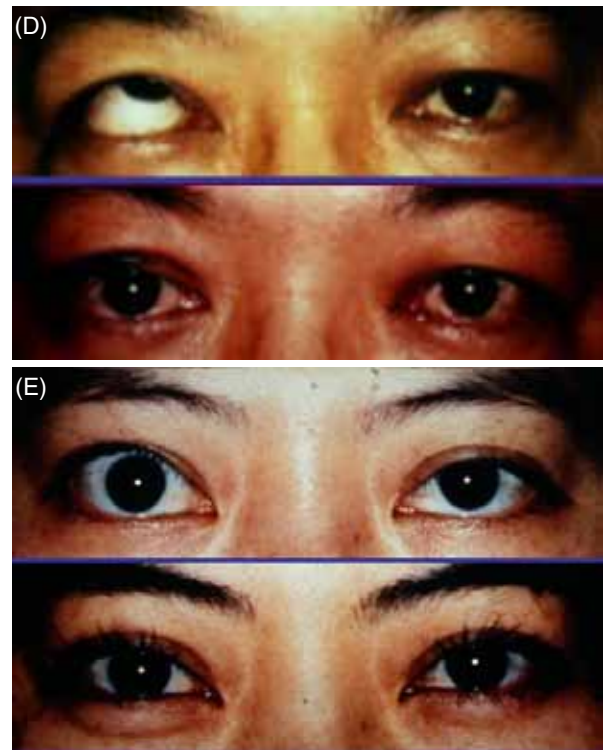
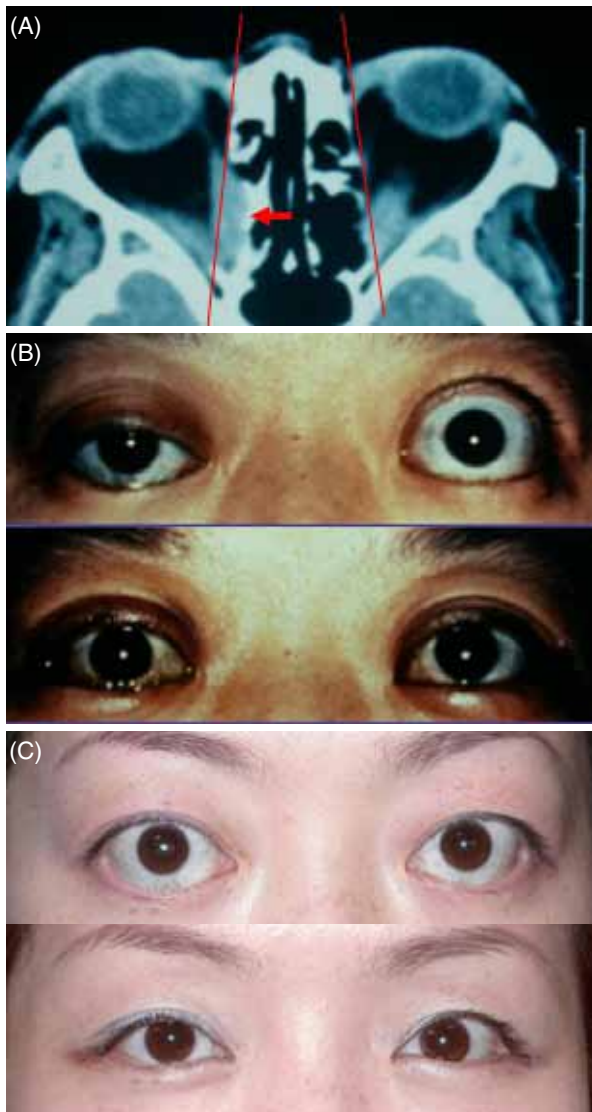
至於放射性電療，採用2星期共電療20 Gy。雖然一直被認為有效，只是電療初期可能發炎惡化，必須加用類固醇，但最近隨機雙盲試驗，卻證明放射性電療是沒有有效的。而且視網膜有病變的人也不宜做電療⁷。

當發炎消退以後，若病人仍有明顯的突眼，則可做眼窩減壓手術(圖六A, B)，若眼肌

肉腫大，壓迫視神經，導致視力減退，也要做眼窩減壓手術⁸。將眼窩的骨頭去除一部分，讓眼球退縮，但容易出現術後複視的現象。如果脂肪增加明顯，可取脂肪作減壓手術，較不易產生術後複視(圖六C)⁹。若病人眼球轉動不靈活，要進一步做眼肌肉手術(圖六D)；此外一般眼肌肉手術必須排在眼窩減壓手術之後，而在眼肌肉手術後，才是眼皮手術(圖六E)，可以將上拉的眼皮放下來。因此這三種手術是有次序性的。

其他治療方式

由於將¹¹¹In標記至octreotide，然後注射



圖六：(A) 眼窩減壓手術(右眼)之眼球電腦斷層攝影橫切面。手術後右眼內直肌凹陷(箭號)；(B) 眼窩減壓手術(左眼)。上：治療前，下：治療後；(C) 眼脂肪去除手術(兩眼)。上：治療前，下：治療後；(D) 眼肌肉手術(右眼)。上：治療前，下：治療後；(E) 眼皮手術(右眼)。上：治療前，下：治療後。

到病人體內，會在活動性甲狀腺眼病變的病人的眼球呈像¹⁰，因此理論上可以用octreotide來抑制發炎的淋巴球，而達到治療效果。我們在1992年發表的臨床試驗證明有效¹¹，而我們做的大型Somatuline SR (長效lanreotide，作用類似octreotide)隨機雙盲有對照組的臨床試驗結果證明的確有效^{12,13}。但octreotide和lanreotide相當昂貴，且效果比腎上腺皮質類固醇差些，雖然副作用比腎上腺皮質類固醇少，若能用腎上腺皮質類固醇，還是以腎上腺皮質類固醇為宜。

結語

甲狀腺眼病變由於大家的積極研究，對致病機轉、檢查方法，以及治療方式，已漸漸有所瞭解和共識。目前最重要的是醫生要有這種疾病的概念，自然可以早期發現，早期治療，而得到理想的效果，就可以完全恢復，不必再動用到手術。

參考文獻

1. Bahn RS: Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; 326: 726-38.
2. International ad hoc Committee: Classification of eye changes of Graves' disease. *Thyroid* 1992; 2: 235-6.
3. Yokoyama N, Nagataki S, Uetani M, et al. Role of magnetic resonance imaging in the assessment of disease activity in thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12: 223-7.
4. Chang TC, Hsiao YL, Liao SL. Application of digital infrared thermal imaging in determining inflammatory state and follow-up effect of methylprednisolone pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Graefes Archive Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 45-9.
5. Hiromatsu Y, Kaku H, Miyake I, et al. Role of cytokine in the pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12: 217-21.
6. Chang TC, Huang KM, Hsiao YL, et al. Relationships of orbital computed tomographic findings and activity scores to the prognosis of corticosteroid therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75: 301-4.
7. Gorman CA. Radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: results at one year. *Thyroid* 2002; 12: 251-5.
8. Liao SL, Chang TC, Lin LL. Transcaruncular orbital decompression: an alternate procedure for Graves ophthalmopathy with compressive optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 810-8.
9. Wu CH, Chang TC, Liao SL. Results and predictability of fat-removal orbital decompression for disfiguring Graves exophthalmos in an Asian patient population. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 755-9.
10. Krassas GE. Octreoscan in thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12: 229-31.
11. Chang TC, Kao SC, Huang KM. Octreotide and Graves' ophthalmopathy and pretibial myxoedema. *Br Med J* 1992; 304: 158.
12. Chang TC, Liao SL. Slow-release lanreotide in Graves' ophthalmopathy: A double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 413-22.
13. Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, et al. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2708-16.

Graves' Ophthalmopathy: from Pathogenesis to Management

Tien-Chun Chang

*Department of Internal Medicine, National Taiwan University,
College of Medicine and National Taiwan University Hospital*

Hyperthyroidism, Graves' ophthalmopathy and pretibial myxedema are three major manifestations of Graves' disease. TSH receptor antibody stimulates TSH receptors on the follicular cells of the thyroid to over produce thyroid hormones, resulting hyperthyroidism. However, the etiology of Graves' ophthalmopathy and pretibial myxedema is not so clear. It is quite clear that Graves' ophthalmopathy is an autoimmune disease. It may be related to the action of T cells with TSH receptors on retrobulbar fibroblasts and adipocytes, and T cells produce cytokines to stimulate fibroblasts to secrete glycosaminoglycans which absorb water to make swelling of extraocular muscles and retrobulbar tissues. Orbital computed tomography is an important method to examine Graves' ophthalmopathy. In addition, the activity of Graves' ophthalmopathy should be evaluated. If it is in active stage, high dose of corticosteroid could be used. If it is inactive, but still symptomatic, surgery may be necessary. The patient should be kept in euthyroid state at any stage. In conclusion, the management of Graves' ophthalmopathy should be managed by team work to get the best result. (J Intern Med Taiwan 2013; 24: 258-264)