

## 天熱愛睡懶覺要小心 賈伯斯病找上你

黃燦龍<sup>1</sup>、曾欽元<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>林口長庚紀念醫院一般外科，桃園，台灣

<sup>2</sup>國泰綜合醫院病理暨檢驗醫學部，台北，台灣

<sup>3</sup>社團法人台灣分子醫學會，台北，台灣

黑色套頭高領衫、牛仔褲，「賈伯斯病」2011年秋季的蘋果發表會上，不再見熟悉的身影。神秘的胰臟腫瘤，帶走了一代科技巨擘。『賈伯斯病』，從此成為神經內分泌腫瘤的代名詞，就讓林口長庚醫院一般外科黃燦龍醫師和國泰綜合醫院病理暨檢驗醫學部主任曾欽元醫師，一同和各位讀者探討這個主題。

賈伯斯因胰臟惡性腫瘤過世，因媒體的報導，使得胰臟神經內分泌腫瘤這個疾病廣為人知。事實上，胰臟的惡性腫瘤分為多種，大家最害怕聽到的就是『腺癌』，也就是一般人口中的胰臟癌。胰臟腺癌預後相當不好。不過另一種胰臟惡性腫瘤，也就是胰臟神經內分泌腫瘤，它的預後普遍來說較胰臟腺癌來得好，而且也有多種的治療方式。尤其是近幾年來的標靶藥物發展，有效協助腫瘤團隊的醫師們控制疾病進程，可有效延長患者的生命。

神經內分泌腫瘤被醫界發現其實已有一百五十年的歷史了（請參考本期神經內分泌腫瘤的醫學史）。過去，神經內分泌腫瘤又被叫做『類癌』，在公元2000年，世界衛生組織

(WHO) 統一規範它的名稱後，包括病理分類以及診療方式，逐步確立系統化的步驟，使這個疾病受到重視。事實上，神經內分泌腫瘤，包括某些特殊的內分泌症狀，像是：低血糖，慢性難治的消化道潰瘍或是長期腹瀉等等，都是由神經內分泌腫瘤過度分泌的功能性荷爾蒙所引起。

根據美國 SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) 資料庫統計，近幾年的發生率提高超過五倍，在國內，也越



來越多醫師重視這個疾病。神經內分泌腫瘤除了一般認為的內分泌器官的腫瘤，還包括其他器官也會發生，如：肺臟，皮膚，攝護腺等。但神經內分泌腫瘤主要發生在消化道，佔所有神經內分泌腫瘤的大約六成，其中，尤其是直腸，結腸附近容易被發現。消化道可透過內視鏡檢查，發現胃或是十二指腸的神經內分泌腫瘤，至於胰臟，也可透過內視鏡超音波或電腦斷層發現，當然在大腸及直腸的發現相對上較多；而肺部神經內分泌腫瘤也佔大約兩成。

在消化道及肝膽胰方面，神經內分泌腫瘤若是發生在胃，小腸，肝膽，病人會有哪些症狀呢？事實上，因為腫瘤所分泌的功能性荷爾蒙量跟是否具有生理活性具有個體差異，有些病人症狀可能不是很明顯，但若是屬於內分泌相關的症狀，會有一些像消化道潰瘍引起的腹痛及腹瀉。而胰臟神經內分泌腫瘤會有較多內分泌相關的功能性症狀，例如：過度分泌胰島素引起的低血糖、升糖素瘤造成的高血糖，或是過多分泌胃泌素所引起嚴重的消化道潰瘍等，都是屬於功能性症狀，也可作為診斷的依據。

通常神經內分泌腫瘤好發於50~55歲之間，在國內，國家衛生研究院從國民健康署癌症登記資料庫統計到民國97年，發現約有兩千個案例平均年齡在58歲左右。這跟美國 SEER 資料庫統計結果或是在教科書方面所統計的數值相似。雖然國內已有國民健康署癌症登錄，其中的登錄資料還不算完整，後來在民國99年開始，我們透過國家衛生院癌研所及台灣胰臟醫學會同仁的合作，在各醫院建立了國衛院管理的線上登錄系統。這幾年來也登錄了三百多例較完整的數據，裡面包括有各個病人的診斷

疾病的進程，還有相關治療情形，是一個可提供完整的分析以及在未來後續研究的資料庫。

在登錄資料裡面，有少數15歲以下的孩童發生神經內分泌腫瘤，但案例並不多，臨床表現是因潰瘍而被診斷，或在特殊器官有腫瘤而發現。當然也有很年長的患者，甚至到80歲以上的高齡，因為部份神經內分泌腫瘤沒有明顯症狀，不易發現。

部分神經內分泌腫瘤病患屬於多發性內分泌瘤第一型 (Multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1)，這類患者跟 *MEN1* 基因變異有關，至於其他後天環境致病因素仍然不明。當患者屬於 MEN1 多發性內分泌瘤第一型，建議需要去調查查家族基因是否有發生變異，尤其是患者的一等親；一旦遺傳到突變基因，家屬也需要定期做腫瘤指標的抽血追蹤檢查。

目前國內醫院針對 *MEN1* 基因變異調查主要集中在醫學中心，像在台大醫院透過 Sanger 定序進行基因檢測的家族分析，發現有差不多接近二十個家庭是有 *MEN1* 基因變異，而在林口長庚也發現有八個家庭。在七、八年前曾遇過一位手術的案例，患者從內視鏡發現有潰瘍，且在十二指腸有多發性的神經內分泌腫瘤，而接受手術治療；患者的妹妹也因為經常低血糖而昏倒，才診斷出她胰臟也有神經內分泌腫瘤，經過手術切除治療，已經完全恢復健康。患者的弟弟也帶有 *MEN1* 基因變異，其副甲狀腺已經接受開刀治療，而十二指腸病兆則是穩定，目前仍定期追蹤中。由於患者三個兄弟姊妹均有 *MEN1* 基因變異，上一代中也有 *MEN1* 基因變異的機率相當高，在全盤的家族調查後，發現患者母親沒有問題，倒是患者父親的嗜鉻粒

通訊作者：黃燦龍醫師  
電話：886-3-328-1200  
傳真：886-3-328-5060  
地址：333 桃園市龜山區復興街5號 林口長庚紀念醫院  
E-mail: hwangtl@adm.cgmh.org.tw

蛋白 A(Chromogranin , CgA) 指數偏高，胰臟有神經內分泌腫瘤，因此患者父親應該是 *MEN1* 基因變異遺傳給了三個孩子。而患者的祖父在二十年前已經過世了，在林口長庚病歷紀錄上是有胰臟腫瘤造成肝臟的轉移，診斷是胰臟腺癌肝轉移。不過從其電腦斷層影像再檢視，可看出應該是罹患神經內分泌腫瘤的肝臟轉移，可以判定患者的祖父並不知道發生他有此腫瘤合併肝轉移而延遲治療。

在前述案例中，發生胃潰瘍的該位患者，是因為神經內分泌腫瘤分泌的胃泌素過多引起的胃潰瘍，屬於功能性的神經內分泌腫瘤。患者的胃潰瘍在切除可見病灶後，仍未能獲得控制，因此給予患者注射長效型體抑素類似物 octreotide LAR 作為系統性症狀控制。後來因為腫瘤轉移到縱膈腔才合併使用標靶治療藥物 everolimus，目前已接受六年的標靶治療，病情穩定。至於患者的妹妹，低血糖昏倒就醫後，發現血中胰島素超標，C 胜肽 (C-peptide) 高於標準值，而血中 CgA 也高於正常值，進行影像學診斷才確診。從這個家族的案例中可發現，雖然是同樣的 *MEN1* 基因變異點位，但是分泌的賀爾蒙可能不一樣，這跟患者體內發生癌變的功能性細胞是哪一種細胞有關，而這也正是造成神經內分泌腫瘤的症狀之所以變幻莫測，難以確診的原因。

屬於功能性的神經內分泌腫瘤，會產生像是消化性潰瘍，腹瀉，高血糖或是低血糖的症狀。此外，還有一些患者沒有明顯臨床症狀，稱為非功能性神經內分泌腫瘤。像患者的弟弟，在追蹤後發現在十二指腸長出一個小的腫瘤，並沒有功能性症狀，因為腫瘤相當小，持續追蹤了五年，目前沒有繼續惡化，仍在觀察中。

由於嗜睡跟胃潰瘍並非具特異性的症狀，臨床上要如何從這些非特異性的症狀去發現神經內分泌腫瘤呢？過去因為神經內分泌腫瘤有太多不同的名稱，大部份都需要憑臨床經驗針對疑似症狀進行各種血液生化學或影像學檢查，因此對於一般臨床醫師來說，遇到疑似的案例，建議的第一步通常是做腹部超音波的檢查，看看胰臟或是肝臟有無異狀，或者內視鏡檢查消化道有無出血潰瘍病灶，以及是否有黏膜下腫瘤 (Submucosa tumor, SMT)，這些都可以藉內視鏡檢查。若是患者有低血糖症狀，就要進行相關血液生化檢驗，如胰島素及 C 胜肽的問題；長期消化性潰瘍則可以檢測血中胃泌素濃度。

至於非功能性患者，目前在國內外都已經有血中嗜鉻粒蛋白 A(Chromogranin A , CgA) 檢測，檢體可以由各院檢驗科轉送到林口長庚檢驗中心進行集體測定，這種檢測每週進行一次，報告會回傳給各醫院檢驗科，醫師就能在病歷系統上看到，CgA 的值若是略高於正常值兩倍之內（正常值 85ng/ml），有可能是受到使用抑制消化潰瘍的藥物或特定食物，如香蕉的影響，若是高過兩倍正常值以上，就有可能是神經內分泌腫瘤。下一步再進行影像學檢查，若腹部超音波的檢查報告無法確定，就要將行電腦斷層、核磁共振或者是內視鏡超音波，以找出神經內分泌腫瘤的病灶。

常常在地區醫院或是第一線的醫師，因為對於神經內分泌腫瘤的臨床經驗少，患者確診時可能都超過三年以上，神經內分泌腫瘤病程雖然進程緩慢，但當腫瘤已經擴散到腹部淋巴結或肝臟轉移，此時對於外科醫師能否完全切除就困難了，這時病人只能接受系統性標靶治

療或化學治療，才有辦法延長生命。

因為患者都不具特異性的症狀，造成延誤診斷長達兩三年，因此在臨床上的鑑別診斷就很重要。以腹瀉為例，神經內分泌腫瘤引起的腹瀉，會很想上廁所，有些患者可能一天要上好幾十次的廁所，而且都呈現水便狀，即使用很強的吸附型藥物或是止瀉劑，都只能降低次數，腹瀉還是會持續發生，遇到這樣的情況就要安排內視鏡檢查，或是核子醫學的同位素檢查，找尋病灶。因為神經內分泌腫瘤引起相關的腹瀉或潰瘍，是連藥物都無法控制的嚴重程度。至於低血糖就是嗜睡、頭昏、暈倒；而高血糖一般不容易留意，但有一個特徵是下肢會起紅疹斑，是壞死性移行性紅斑 (Necrolytic Migratory Erythema(NME)) 的前兆，這屬於比較少見的病徵，專業的醫生於臨床診斷遇到時，就會懷疑到有可能是升糖素瘤引起的高血糖。

有部分患者的腫瘤細胞可能因為荷爾蒙分泌量太低，內分泌所引起的功能性病徵並沒有明顯的異常，這種叫做非功能性。非功能性神經內分泌腫瘤的病理組織切片只要符合衛生世界組織確診標準的嗜鉻粒蛋白 A(Chromogranin A) 或突觸素 (synaptophysin) 染色陽性，就可以確診是神經內分泌腫瘤。但是這類患者沒有明顯的症狀，部分臨床症狀是來自於腫瘤體積效應引，因此可能會有胸痛或胸悶，腹部腫瘤肝轉移而引起的腹脹或腹痛，所以非功能性神經內分泌腫瘤，症狀就是腫瘤壓到器官而造成不適，就像如果腸子阻塞就會便秘的不適症狀。神經內分泌腫瘤近年來因為大家的了解，目前對於臨床治療也有一些準則可做為參考，例如歐洲神經內分泌腫瘤學會訂有詳細的醫療準則，可供臨床醫師作為參考。

## 民眾提問

**提問民眾 1：**我有消化系統的問題想請教，我只要一天不吃”Wakamoto” 就會拉肚子，如果有天天吃症狀會比較好，曾去醫院做過 2~3 次的大腸直腸內視鏡的檢查，但沒發現其他原因，想問醫生為什麼吃 Wakamoto 就不會拉肚子？

**黃醫師：**您的腹瀉原因可能吃 Wakamoto 會改善，不過要詳細了解您的腹瀉次數跟飲食有沒有關係。有人是吃完才想上廁所，如果沒有吃，正常的人若沒有腸胃道的病毒或細菌感染，不應該會腹瀉，所以我想了解您的腹瀉是不是跟飲食有關？

**提問民眾 1:** 我不挑食，傾向吃素食，但排便不固定，而且放屁有異味。

**黃醫師：**可能腸胃道消化比較差，消化系統的消化液分泌量比較少，這跟飲食可能比較有關係。

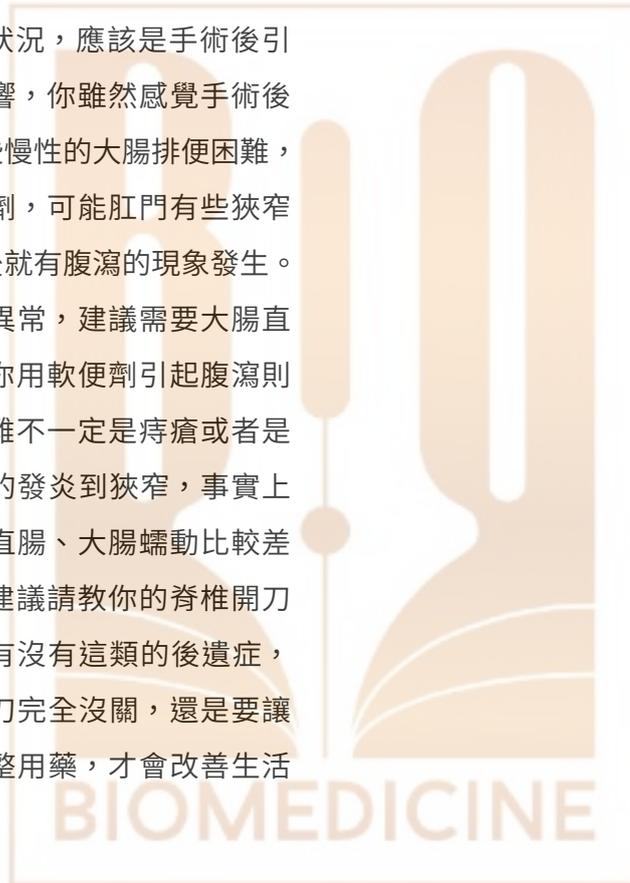
**提問民眾 2：**我太太有腹瀉，有做大腸鏡，然後發現有一公分神經內分泌腫瘤，醫師說，腫瘤沒有急迫性，可以觀察三個月左右再到醫院就診，請問之後應該看哪一科別？

**黃醫師：**建議可以看腸胃內科，腸胃內科本身有做大腸鏡的檢查，或是也可以看直腸外科，幾乎九成以上的醫師會做大腸鏡。如果醫師發現腫瘤不大，都可以透過大腸鏡直接做切除，如果稍微大一點，可能會考慮動手術切除。張先生的太太腫瘤不大，應可以從大腸鏡直接做切除。

**提問民眾 3：**我骨盆骨折開刀 2 次肋骨斷 7 根，常常導尿不順，最近有吃會容易腹瀉的抗生素優力黴素膠囊，吃了拉肚子。因為吃了拉肚子

又有吃氧化鎂，我聽說氧化鎂會讓大便長期的稀水，加重腹瀉情況，讓我排尿不順；此外因為還有吃膀胱紓解跟膀胱攝護腺的藥，排尿很困難，要很專心很用力才能尿得出來。我有做大腸鏡，醫生說有潰瘍但是在癒合中，我直腸肛門有點狹窄，上大號都要用手去挖，我不知道這是什麼病，然後我吃很多藥。

**黃醫師：**初步了解你的狀況，應該是手術後引起大腸的排便功能受影響，你雖然感覺手術後完全好，事實上你有一些慢性的的大腸排便困難，有一些潰瘍又有吃軟便劑，可能肛門有些狹窄要吃軟便劑，因此吃完後就有腹瀉的現象發生。你的腸道蠕動功能有些異常，建議需要大腸直腸科醫生來說明，若是你用軟便劑引起腹瀉則用量就要節制。排便困難不一定是痔瘡或者是大腸出口直腸附近慢性的發炎到狹窄，事實上還可能是屬於功能性的直腸、大腸蠕動比較差才有這樣的排便困難。建議請教你的脊椎開刀的醫生，請他說明術後有沒有這類的後遺症，如果醫師說明與脊椎開刀完全沒關，還是要讓胃腸直腸科醫生跟您調整用藥，才會改善生活品質。



# 生物醫學