

# **Somatostatin 作用類似物在葛瑞夫茲氏眼病變的用途** **(Somatostatin analogue in the treatment of Graves' ophthalmopathy)**

台大醫學院內科教授 張天鈞

## **Somatostatin 與 octreotide 和 lanreotide 的簡史**

1973 年 Guillemin 等從羊的下視丘分離出 somatostatin。1977 年，因為他在下視丘荷爾蒙研究的成就，與 Schally 和 Yalow 分享當年的諾貝爾生理暨醫學獎。Sandoz 藥廠認為值得開發 somatostatin 的作用類似物做為藥物，因此投資做研究，而於 1982 年由 Bauer 等開發出 8 個胺基酸構成的 octreotide (Sandostatin<sup>®</sup>)。Somatostatin 的半衰期只有 2 分鐘，而 octreotide 的半衰期為 100 分鐘。

由於 somatostatin 可以抑制生長素的分泌，因此 octreotide 可以治療肢端肥大症。雖然 octreotide 在治療肢端肥大症有很好的效果，但使用時必須每日皮下注射三次，十分不方便，而且使用久了還可能出現膽沙、膽結石的副作用。

Sandoz 藥廠想將 octreotide 的劑型改良以延長其半衰期，雖然初期獲得成功，但在大量製造時卻發生問題。在這段期間內，法國 Beaufour IPSEN 藥廠也研發出 somatostatin 的作用類似物 lanreotide，並製成長效劑型，使用方法為兩星期注射一次，商品名為 Somatuline PR<sup>®</sup>，經在台灣臨床試用後，正式取得健保給付，用來治療肢端肥大症病人。

Sandoz 藥廠後來與 Ciba-Geigy 藥廠合併，改稱為 Novartis 藥廠。1995 年 Novartis 宣布 Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> 正式上市。這是一種長效緩釋儲存型(long-acting slow-release depot form)注射劑，可以每個月注射一次。由於其藥品濃度較每日注射三次 Sandostatin<sup>®</sup> 穩定，因此膽結石的副作用較少，而且由於不必每日注射三次，病人也比較不必遭受注射的痛苦。目前該藥已取得衛生署的核准，並獲得健保給付。

## **發現 octreotide 可以治療葛瑞夫茲氏眼病變和脛前粘液水腫的經過**

民國 79 年的某一天，一大早我開車到台大醫院停車場，外科廖廣義教授剛好早一步到，就停在我的斜前方。他下車時從後面的行李箱拿出一本書並對我說：「老張，我有一本 Acta Endocrinologica 的 Supplement，整本在談甲狀腺眼病變，你有沒有興趣？裏面有一篇談到 IGF-1 的<sup>1,2</sup>，我覺得特別有趣！」我說：「最近這幾年來我正在研究甲狀腺眼病變，你借我複印好了！」

當時我正在做 octreotide 治療肢端肥大症的臨床試驗<sup>3</sup>。Octreotide 可以抑制腦垂腺腺瘤分泌生長素，進而使 IGF-1 減少。而在 Acta Endocrinologica 的附冊中，有一篇由瑞典 Hansson 等做的研究，提到甲狀腺眼病變病人的眼球肌肉有很

多 IGF-1<sup>1,2</sup>，他們認為 IGF-1 在甲狀腺眼病變的致病機轉上扮演了一個重要的角色。因此我就想，既然 octreotide 可以抑制抑制肢端肥大症病人的 IGF-1，而 IGF-1 又與甲狀腺眼病變的發生有關，那麼 octreotide 應該可以治療甲狀腺眼病變。由於 octreotide 治療肢端肥大症病人時的副作用為何，我們已很清楚，對於它的安全性也已很瞭解，因此在徵得病人的同意，及藥廠願意免費提供藥物後，就開始治療。

這位世界上第一位接受 octreotide 治療甲狀腺眼病變的病人是位護士，因懷孕時出現甲狀腺眼病變而有嚴重的複視，以致無法工作，必須用眼罩遮住一眼才行。此外有眼睛酸痛和流淚的現象。在生產後，我讓病人住院，並開始給予 octreotide，先是 50  $\mu$ g t.i.d，二天後再改為 100  $\mu$ g t.i.d。病人流淚的現象在注射第二天就有改善。眼睛酸痛一星期就消失。在三星期後，看前面已沒有複視的現象，也不用戴眼罩。由於效果不錯，治療了第二個病人且得到證實之後，我寫了一篇 Letter to Editor 投到 Lancet，但總編輯回信說：「雖然這篇文章很有趣，但必須與每年有 5000 個以 Letter to Editor 方式投稿的人競爭」而沒有接受。我們並沒有因此氣餒，在完成 6 個病例，證實可以改善甲狀腺眼病變和脛前粘液水腫後，改投到 British Medical Journal，很快總編輯就來信說，這篇文章很有趣，接受刊登，只要補一個表即可。不過發表前不得對新聞界發佈我們的發現。

在等刊出的那段時間，Sandoz 藥廠於 1991 年 10 月在摩納哥的蒙地卡羅開了一個世界性的有關 octreotide 的會議，從基礎研究到臨床應用做了一系列的討論，此外並請 Roger Guillemin (somatostatin 的發現者)做歷史回顧。我在與會時提出的是海報<sup>4</sup>。當時大會安排了一個 octreotide 與內分泌疾病的專題討論會，我一到會場，主持人 Giovanni Faglia 就過來找我，要我在專題討論中報告我的發現。我一報告完，荷蘭的 Krenning 教授就站起來評論說：「我相信張醫師的發現是真的，因為我們利用 octreotide 標記上同位素，再注射到病人身上 (Octreoscan)，眼球後組織可以攝取 octreotide<sup>5</sup>。」Hansson 的同事在會後也過來跟我打招呼並自我介紹，而在海報展示會場，許多醫師也覺得很有興趣而頻頻詢問，工作單位並特地派人來將海報錄影。

## 後續以 Somatostatin 作用類似物治療葛瑞夫茲氏眼病變和脛前粘液

### 水腫的研究

我們的發現在英國醫學期刊刊出後（1992 年 1 月 18 日）<sup>6</sup>，2 月 22 日又刊出英國的 Perros 等給總編輯的信<sup>7</sup>。他們認為雖然這個發現可能是真的，但由於甲狀腺眼病變的病人有些會自己恢復，我們的病人有可能這樣，因此最好證明 IGF-1 有下降的情形。我們的想法是如果病人治療前抽周邊靜脈血可以發現 IGF-1 上升，豈不出現肢端肥大症，因此可能只是眼球那裡 IGF-1 增多而已。而我們測病人靜脈血中的 IGF-1 濃度，的確也正常。因此我們改測病人小便中 glycosaminoglycan(簡稱 GAG；病人眼肌肉裡面的 GAG 增加，因吸水而使眼肌

肉腫大。過去已經有報告顯示病人尿中 GAG 的量也會增加，因此我們測治療前及治療一星期後，尿中 GAG 的變化，結果發現治療後 GAG 的確減少。這個結果發表在 1992 年 5 月 30 日的英國醫學期刊<sup>8</sup>。

一個新的發現真實與否，最重要的是要能經得起時間的考驗和別人的證實。由於 octreotide 相當昂貴，而且必須每日注射三次，因此比較不能像平常的口服藥物，馬上被人利用。不過 1992 年 9 月在尼斯的第九屆國際內分泌會議，我們看到法國人 Navarranne 等採用我們的方法治療脛前粘液水腫有效的海報<sup>9</sup>。1995 年的臨床內分泌學雜誌我們也看到一篇希臘 Krassas 等的研究<sup>10</sup>，他們利用 octreotide 治療 12 位甲狀腺眼病變病人，也用生理食鹽水治療 8 位甲狀腺眼病變病人作為對照組。對 12 位用 octreotide 治療的病人，他們都做 Octreoscan，七位治療有效的病人皆是陽性，而五位無效的病人中，只有一例 Octreoscan 是陽性。他們認為 Octreoscan 可以預測 octreotide 治療的效果。至於這一例 Octreoscan 陽性但無效的病人其眼肌肉相當腫，因此可能是 octreotide 劑量還不夠的關係。至於注射生理食鹽水治療那組則全部無效，有一例甚至惡化。

Octreoscan 是將 <sup>111</sup>In 標記到 octreotide 上面，成為 (111-indium-DTPA-D-Phe 1) -octreotide，由於 octreotide 可以與淋巴球結合，而甲狀腺眼病變時，眼球後組織會出現淋巴球浸潤，因此用 <sup>111</sup>In 標記的 octreotide 可以跑到眼球後組織，放出放射性而在機器上呈像。由於浸潤在眼球後組織的 T 淋巴球可以釋放出 cytokines，刺激 fibroblast 製造 GAG，而 octreotide 可以抑制 T 淋巴球釋放 cytokines<sup>11</sup>，因此有治療效果。而 Octreoscan 也因此可以做為預測用 octreotide 或免疫抑制劑治療有沒有有效的指標<sup>12-14</sup>。而治療後，Octreoscan 也可以發現眼球後組織發炎的活性消失<sup>15</sup>。

其實這也是說，如果甲狀腺眼病變處於急性發炎期，有淋巴浸潤，用 octreotide 或免疫抑制劑治療當然有效。如果過了急性期，只有纖維組織，藥物治療當然無效。

除了 Krassas 等的研究報告<sup>10</sup>，Ozata 等利用相同的方法治療十位病人，發現八位有效，主要是軟組織的症狀改善<sup>16</sup>。而另外 Kung 比較 octreotide 和腎上腺皮質類固醇的治療效果，認為雖然眼病變的活動性兩者的治療效果相當，然腎上腺皮質類固醇比較可以減少眼肌肉的大小<sup>17</sup>。而兩種治療方式皆可以讓 GAG 的排泄量減少。此外 Uysal 等對不適合使用腎上腺皮質類固醇的九位病人，利用 octreotide 治療，發現眼病變活動性明顯減少，而眼突有稍減少，其中兩位病人沒有改善<sup>18</sup>。但 Durak 等用每天 1mg 之高劑量 octreotide 治療三位活動性眼病變病人，報告沒有效果<sup>12</sup>。

除了 octreotide 以外，另一種體抑素的長效作用類似物 lanreotide，Krassas 等將之治療五位眼病變病人，每兩星期注射一次，其中四位兩眼的病變，活動性分數有明顯減少，一位只有單眼改善<sup>19</sup>

至於在脛前粘液水腫方面，除了前面提到的 Navarranne 等的報告外<sup>9</sup>，Kuyvenhoven 等用 octreotide 治療，也得到部分的改善<sup>20</sup>

## Octreotide 治療葛瑞夫茲氏眼病變和脛前粘液水腫的作用機轉，目前的瞭解

雖然最初我簡單的想法是 octreotide 抑制 IGF-1，但後續的研究知道葛瑞夫茲氏眼病變在活動期有淋巴球浸潤，這些淋巴球有體抑素受器，因此可以受到 octreotide 的作用，也因此淋巴球分泌的細胞激素會受到抑制<sup>21</sup>。這可以解釋 octreotide 的核子醫學掃瞄可以在發炎的眼球出現影像，以及 octreotide 何以有治療效果的原因。

此外，Pasquali 等利用眼球後組織做成纖維細胞(fibroblast)的培養，發現成纖維細胞有體抑素受器，而在試管內，可以證明 octreotide 能抑制細胞生長和活性<sup>22</sup>。這也是 octreotide 治療葛瑞夫茲氏眼病變為何有效的另一個原因。

至於在脛前粘液水腫方面，由於脛前粘液水腫也是因為 GAG 堆積在皮下，而 GAG 是由成纖維細胞所製造的，因此與甲狀腺眼病變的致病機轉有點類似。不過在病變的皮膚切片並不會看到很多的淋巴球。Priestley 等培養皮膚的成纖維細胞，發現 octreotide 可以抑制細胞增生，此外可以抑制脛前粘液水腫病人血清刺激成纖維細胞分泌 GAG 的作用<sup>23</sup>。這也解釋為何 octreotide 可以治療脛前粘液水腫。

## 展望

雖然過去已有相當多篇的論文，證明體抑素作用類似物在葛瑞夫茲氏眼病變，和脛前粘液水腫的治療效果，但大家都覺得尚缺乏較大規模、隨機、雙盲，有寬心丸做對照組的前瞻性研究。目前我們正在進行 60 位病人，以 Somatuline PR<sup>®</sup> 治療，採用上述方法的研究，希望對其效果有一個較客觀性的解答，避免因爲病程自然緩解，而誤認爲是藥物效果。這個研究約在 2001 年底前結束，相信很快就會有答案，請大家拭目以待。

## 參考文獻

1. Hansson HA. Aspects on growth factors in exophthalmos. Acta Endocrinol 1989;121 (Suppl.2):107-11.
2. Hansson HA, Petruson B, Skottner A. Somatomedin C in pathogenesis of malignant exophthalmos of endocrine origin. Lancet 1986;1:218-9.
3. Chang TC, Chang CC, Tsai KS, et al. Clinical experience of octreotide in the treatment of acromegaly. J Formos Med Assoc 1992;91:595-600.

4. Chang TC, Kao SCS, Huang KM. Octreotide improves Graves' ophthalmopathy and pretibial myxedema. In : Abstracts of Sandostatin® "State of the Art" Meeting, Monte Carlo 1991, Sandoz Pharma Ltd; Basel, Switzerland (abstract no. 23)
5. Krenning EP, Oei HY, Kooij PPM, et al. Thyroid and orbital radiolabelled somatostatin accumulation in Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *J Nucl Med* 1992;33:894. (Abstract)
6. Chang TC, Kao SCS, Huang KM. Octreotide and Graves' ophthalmopathy and pretibial myxoedema. *Br Med J* 1992;304:158.
7. Perros P, James RA, Kendall-Taylor P. Octreotide and Graves' ophthalmopathy. *Br Med J* 1992;304:507.
8. Chang TC, Yao WC, Chang CC. Octreotide and urinary glycosaminoglycan in Graves' disease. *Br Med J* 1992;304:1444.
9. Navarranne A, Mestre C, Tabarin A, Corcuff B, Iglesias G, Roger P. Elephantiasic form of thyroid dermopathy: Effect of octreotide. *Proceedings of Ninth International Congress of Endocrinology* p.193,1992.
10. Krassas GE, Dumas A, Pontikides N, Kaltsas TH. Somatostatin receptor scintigraphy and octreotide treatment in patients with thyroid eye disease. *Clin Endocrinol* 1995;42:571-80.
11. Malec P, Zeman K, Markiewicz K, Tchorzewski H, Nowak Z, Baj Z. Short term somatostatin infusion affects T-lymphocyte responsiveness in humans. *Immunopharmacology* 1989;17:45-9.
12. Durak I, Durak H, Ergin M, Yürekli Y, Kaynak S. Somatostatin receptors in the orbits. *Clin Nuclear Med* 1995;20:237-42.
13. Kahaly G, Diaz M, Hahn K, Beyer J, Bockisch A. Indium-111-pentetreotide scintigraphy in Graves' ophthalmopathy. *J Nuclear Med* 1995;36:550-4.
14. Kahaly G, Diaz M, Just M, Beyer J, Lieb W. Role of octreoscan and correlation with MR imaging in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1995;5:107-11.
15. Krassas GE, Dumas A, Kaltsas TH, Halkias A, Pontikides N. Somatostatin receptor scintigraphy before and after treatment with somatostatin analogues in patients with thyroid eye disease. *Thyroid* 1999;9:47-52.
16. Ozata M, Bolu E, Sengul A, et al. Effects of octreotide treatment on Graves' ophthalmopathy and sICAM-1 levels. *Thyroid* 1996;6:283-8.
17. Kung AWC, Michon J, Tai KS, Chan FL. The effect of somatostatin versus corticosteroid in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1996;6:318-24.
18. Uysal AR, Corapcioglu D, Tonyukuk VC, et al. Effect of octreotide treatment on Graves' ophthalmopathy. *Endocrine J* 1999;46:573-7.
19. Krassas GE, Kaltsas TH, Dumas A, Pontikides N, Tolis G. Lanreotide in the

- treatment of patients with thyroid eye disease. *Euuro J Endocrinol* 1997;136:416-22.
20. Kuyvenhoven JP, van der Pijl JW, Goslings BM, Wiersinga WM. Graves' dermopathy: Does octreotide scintigraphy predict the response to octreotide treatment. *Thyroid* 1996;6:385-9.
  21. Moncayo R, Baldissera I, Decristoforo C, Kendler D, Donnemiller E. Evaluation of immunological mechanisms mediating thyroid-associated ophthalmopathy by radionuclide imaging using the somatostatin analog <sup>111</sup>In-octreotide. *Thyroid* 1997;7:21-9.
  22. Pasquali D, Vassallo P, Esposito D, Bonavolonta G, Bellastella A, Sinisi AA. Somatostatin receptor gene expression and inhibitory effects of octreotide on primary cultures of orbital fibroblasts from Graves' ophthalmopathy. *J Mol Endocrinol* 2000;25:63-71.
  23. Priestley GC, Aldridge RD, Sime PJ, Wilson D. Skin fibroblast activity in pretibial myxoedema and the effect of octreotide (Sandostatin®) in vitro. *Br J Dermatol* 1994;131:52-6.