

專業教育演講系列

神經內分泌瘤的醫學史

日期：2010年6月25日

地點：台中福華大飯店五樓會議室

主講人：曾嶽元教授

場合：中區學術研討會

謝謝黃明立主任的邀請，很榮幸今天晚上有這個機會向大家報告這個題目。在現今大家專注於分子醫學科技的時代，來講歷史故事似乎有點突兀。但是，一個疾病的研究進展，竟然可以橫跨三個世紀（十九、二十、二十一世紀）還讓大家不甚清楚，就值得我們回顧它的發展史了（見圖一）。

首先我來定義什麼是神經內分泌（neuroendocrine）。在人體中有一種細胞，它能感受周遭環境而分泌活性胺（reactive amine）、胜肽（peptide）等物質，去影響其他細胞作出符合生理所需之動作。這種細胞在電子顯微鏡下可呈現如神經元之突觸小泡（synaptic vesicle）般的清亮小泡。這些細胞因為與神經細胞（neural cell）有相當程度的相似性而且又具有分泌荷爾蒙（hormone）的特性，因此被稱為神經內分泌細胞。

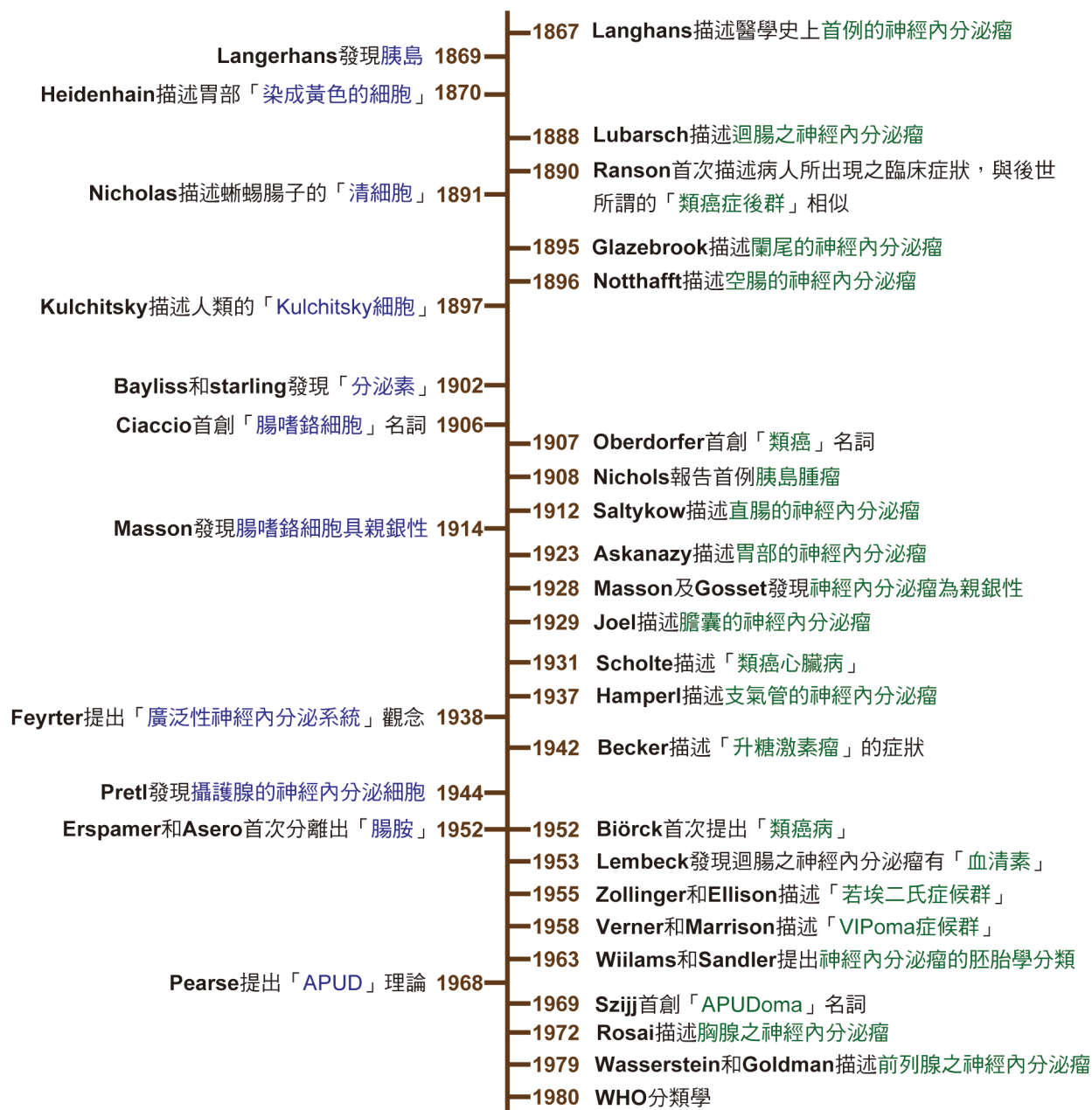
神經內分泌細胞的發現距今已約140年了。以研究胃之主細胞（chief cell）及壁細胞（parietal cell）而著名的生理學家Rudolf Peter Heidenhain（1834-1897）也許是史上第一位描述胃腸道神經內分泌細胞的學者，他在1870年把胃部腺體觀察到的特殊細胞稱為「染成黃色

的細胞」。不過當時大家不知道這些細胞是什麼，所以也就不了了之。約二十年後，Adolphe Nicholas（1861-1939）發現蜥蜴腸子的「賴培昆（Lieberkuhn）」隱窩的底端有具粗顆粒的細胞，他認為這些細胞具分泌能力。1891年他把這些細胞稱為「清細胞（helle Zellen）」。接著，蘇俄Kharkov大學之Nikolai Kulchitsky（1856-1925）教授則於1897年在賴培昆隱窩中發現為後世學者所知的「Kulchitsky細胞」。Ciaccio（1877-1956）發現這些細胞都能被鉻鹽（chromium salts）所染，於是在1906年把這些細胞稱為「腸嗜鉻（enterochromaffin; EC）細胞」。三價鉻（trichrome）染色的發明者Pierre Masson（1880-1959）於1914年發現胃腸道之嗜鉻細胞在銀染（silver staining）時能夠攝入並還原（reduce）銀，因此嗜鉻細胞為親銀性的（argentaffin）。這個現象讓日後的研究者在辨識神經內分泌細胞時有生物標記可用。

1902年兩位英國的生理學家William Bayliss及Ernest Starling觀察到，十二指腸能夠產生一種化學調節物，他們不只把它命名為分泌素（secretin），也創造了「荷爾蒙」這個名詞。因此，分泌素是第一個被發現的荷爾蒙。隨後，其他科學家發現了第二種荷爾蒙「胃泌素

神經內分泌系統

神經內分泌瘤



圖一、神經內分泌瘤發展史。

中軸表示西元年代、左側為神經內分泌系統的發展史；右側為神經內分泌瘤的發現史。（彩圖詳見本刊網頁）

（gastrin）」。這兩種荷爾蒙的化學結構於1960年代被解讀出來。

1938年奧地利的病理學家Friedrich Feyrter

（1895-1973）提出「廣泛性神經內分泌系統（diffuse neuroendocrine system; DNES）的觀念。他認為人類的內分泌系統不止是實質性的上皮器官（compact epithelial organs）而已，還包括

分散在胰臟管道的內分泌細胞以及體內各處之「黏膜中的柱狀上皮細胞 (columnar epithelial mucous membranes)」。

Feyrter教授的助手Pretl接著於1944年發現，攝護腺也有神經內分泌細胞。現在我們知道除了少數部位如肝實質 (liver parenchyma) 和膽囊 (gallbladder)，神經內分泌細胞廣泛地散佈在全身各處如胃腸道、肺、卵巢、唾液腺。於是Feyrter教授在1954年提出一個想法，他認為這些周邊內分泌 (peripheral endocrine) 細胞為一種旁分泌 (paracrine) 細胞。

1952年Erspamer及Asero從章魚的EC細胞分離出「腸胺 (enteramine)」，此即目前所謂的「血清素 (serotonin)」。

Anthony Pearse (1916-2003) 發現人體有40種以上的細胞能夠處理胺並製造多肽荷爾蒙。由於這些細胞都有共同的化學及超微結構，因此Pearse認為這些細胞應可歸類在同一群體中，而於1968年以APUD這個名詞來稱呼它們。APUD就是「胺前質攝入及脫羧基作用 (amine precursor uptake and decarboxylation)」的縮寫。Pearse更認為APUD細胞來自胚胎的神經嵴 (neural crest)。然而，這個胚胎學的觀點，從現今之知識來看是錯誤的，因為分泌肽的細胞並非來自神經外胚層 (neuroectoderm)。

由於許多人 (包括不少學者專家) 對「神經內分泌」與「內分泌 (endocrine)」這兩名詞間的差異不甚明瞭，因此「神經內分泌瘤 (neuroendocrine tumor)」與「內分泌瘤 (endocrine tumor)」這兩個名詞經常被混用。不過，邏輯性較強的學者們比較偏向用「神經內

分泌瘤」，因為在某些情況下使用「內分泌瘤」是不恰當的。譬如，體抑素 (somatostatin) 不是內分泌，而是作用於局部細胞的旁分泌，顯然將體抑素瘤 (somatostatinoma) 歸入「內分泌瘤」是不妥的。很可惜，2004年的WHO分類中仍使用「胰臟內分泌瘤 (pancreatic endocrine tumor; PET)」來稱呼胰臟的神經內分泌瘤。為了避免語意學上的困擾，今年的美國外科病理期刊中即有一篇論文 (Am J Surg Pathol 34:300-313, 2010) 建議兩者可互用。其實有很多 (但不是所有) 的內分泌細胞，在本質上都是神經內分泌細胞的，只不過我們沒去注意之間的差異而已。胰島細胞就是一個例子。胰島細胞的發現比胃腸的神經內分泌細胞還早一點，它是由還是醫學生的Paul Langerhans (1847-1888) 於1869年發現的。Laguesse於1893年將胰島稱為蘭格漢氏島 (islet of Langerhans)，而使這位英年早逝 (死於結核病) 的醫師在史上留名。

雖然胰島細胞發現的很早，不過在醫學史上，胰島的腫瘤卻比胃腸的神經內分泌瘤還晚好幾年才被發現。Nichols於1908年報告第一例胰島的腫瘤，但是具神經內分泌瘤特徵的腫瘤最早是由Theodor Langhans於1867年在一位50歲女性的解剖例中發現的。Langhans (1839-1915) 出生於德國的Usingen，於1862年擔任von Recklinghausen的助手。五年後發表了世界第一例的神經內分泌瘤。然而，後世學者並未記得此發現，現代醫界比較記得他的反而是「多核巨細胞 (multinucleated giant cell)」，這就是目前病理教科書中以他命名的Langhans giant cell。後來在1888年，解剖及病理學教授Otto Lubarsch

(1860-1933) 在2例男性解剖例中發現多顆的迴腸 (ileum) 神經內分泌瘤。不過他這項發現也未讓人注意到；後世醫學界比較記得他的事蹟倒是，他發現澱粉樣變性病 (amyloidosis) 病人可出現巨舌症 (macroglossia)。畢業於哥倫比亞醫學院之Larkin White Glazebrook (1866-1943) 於1895年的維及尼亞醫學月刊上寫到「55歲的黑人…闌尾 (appendix vermiformis) 大如鵝卵」。顯然他是醫學史上首位描述闌尾神經內分泌瘤的人。接著Albrecht Weissenstein von Notthafft在1896年的屍體解剖例中發現，某肺炎死者之近端空腸處有三顆腫瘤出現在黏膜下層 (submucosa)，並開始侵犯黏膜層 (mucosa) 及肌肉層 (muscularis)。由於該腫瘤看起來不像是上皮癌 (epithelial carcinoma)，因此Notthafft把它描述為「癌之起始 (beginning carcinoma)」。

然而，以上這些記載並未引起那個年代學者的注意。因此，德國病理學Oberndorfer於結核病死亡之屍體解剖例中，發現病人的小腸有豆子般大小的腫瘤後，立即在1907年夏天，於德國病理學會大會中提出「類癌 (carcinoid; 德語"karzinoide")」一詞。Oberndorfer之所以使用這個名詞是因為這些腫瘤在顯微鏡下看起來像上皮癌，然而臨床上卻不見典型癌症的表現。Oberndorfer認為「類癌」是類似上皮癌的良性腫瘤。因而於同年十二月，在法蘭克福病理期刊 (Frankfurt Journal of Pathology) 的文章中敘述了小腸的「良性上皮癌 (benign carcinoma)」。從現代的觀點來看，這犯了語意學的錯誤，因為從定義上來說「上皮癌」就表示是惡性的。怎麼前面可以再冠上「良型」一詞呢？果然在22年後，

Oberndorfer描述了36例的「類癌」有惡性表現，因而修正了他原先的見解。後來他自己也因此病而死亡。然而，「類癌為良性」的看法，已經在醫界根深地固了。現在我們知道大多數的神經內分泌瘤其實是惡性的。神經內分泌瘤的臨床表現從惰性的 (indolent) 到激烈的 (aggressive) 都有。其進展可以是局部侵犯在腹膜且纖維化的，也可以轉移到遠處，最常見之處為肝臟和肺臟。

自從Oberndorfer的論文發表後，各器官之「類癌」也被陸續報告。首先，Sergej Saltykow (1874-1964) 於1912年連續發表兩篇論文探討「類癌」的發生及一例直腸「類癌」案例。由於此論文深受當代學者注意，因此，「直腸類癌 (rectal carcinoid)」曾一度被稱為"Saltykow tumor"。接著，維也納的病理教授Max Askanazy (1865-1940) 於1923年報告了醫學史上的首例胃部神經內分泌瘤。1929年Joel發表了世界首例之膽囊的神經內分泌瘤，去年 (2009年) 國泰醫院的蔡欣恬醫師發現了台灣第一例的膽囊神經內分泌瘤。這是蠻有趣的發現，因為正常的膽囊是沒有神經內分泌細胞的。柏林Charité醫院的Herwig Hamperl (1899-1976) 於1937年首先正確地描述支氣管的類癌。現代著名的病理學家Juan Rosai於1972年與Enrique Higa一起首度報告胸腺 (thymus) 的神經內分泌瘤。由於腫瘤的基質中可出現黏液，所以胸腺的神經內分泌瘤有可能被誤判為轉移的腺癌。舊金山的Paul Wasserstein和Ronald Goldman於1979年首次報告攝護腺的神經內分泌瘤。之後，身體各部位的神經內分泌瘤就一一被描述了。

儘管這些文獻報告指出身體很多器官可出現「類癌」，但觀念上的突破只有兩篇，第一篇也是最重要的一篇是Pierre Masson 及Andre Gosset (1872-1944) 於1928年所發表的。他們發現「類癌」為「親銀性的」。這個發現指出「類癌」源自於「腸嗜鉻細胞」。第二篇論文是源於Pearse之APUD理論，匈牙利的內分泌學家Ilona Szijj於1969年首先使用"APUDoma"這個名詞來稱呼甲狀腺之髓狀癌 (medullary carcinoma)。後來的學者於是將胃腸道之類癌、胰臟之內分泌瘤、嗜鉻母細胞瘤 (pheochromocytomas)、黑色素瘤 (melanoma) 等具有APUD細胞特性的腫瘤全歸入APUDoma。此趨勢奠定了「廣泛性神經內分泌系統」之腫瘤的觀念。

Gunnar Biörck (1916-1996) 為第一位描述「類癌症候群 (carcinoid syndrome)」的學者。他於1952年將潮紅、水腫、哮喘、腹瀉、和右側右臟衰竭稱為「類癌病 (carcinoidosis)」。

其實「類癌症候群」早就被其他學者觀察到了。Ranson早在1890年就在一位50歲的女性病患觀察到下腹腫痛伴隨月經過多 (menorrhagia)、腹瀉、惡體質、哮喘；在屍體解剖中發現迴腸及肝臟有多顆腫瘤。這似乎就是史上最早記載的類癌症候群。多年後，荷蘭病理學家Scholte於1931年描述了一位死於心臟衰竭及支氣管肺炎的47歲男性，患者有1公分大小之神經內分泌瘤，臨床之表現為腹瀉、發紺、咳嗽、下肢水腫、和皮膚毛細血管擴張 (telangiectasia)。Scholte在解剖時發現心臟三尖瓣厚而硬，此外右心房心內膜出現不規則之增厚。顯然這是醫學史上「類癌心臟病 (carcinoid heart disease)」的首次記錄。

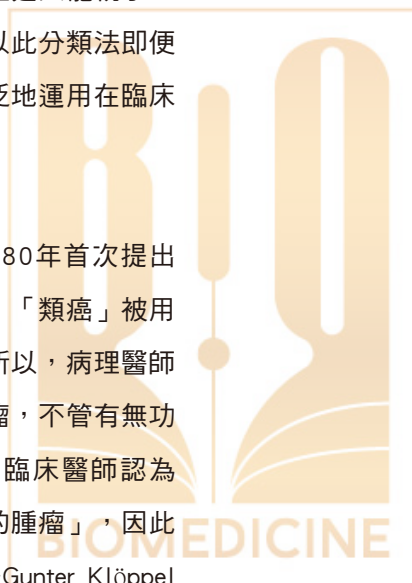
Cassidy也在同年觀察到他的病人生前有臉部潮紅和腹瀉，而在解剖時發現有轉移的「腺癌」和心臟瓣膜病變。因此，當時「類癌心臟病」又稱為「Cassidy-Scholte症候群」。Lembeck於1953年證實迴腸的「類癌」中有血清素。也就是如此，後來大家都把「類癌」視為「產血清素的腫瘤 (serotonin-producing tumor)」。接著，梅爾診所 (Mayo Clinic) 的Charles Moertel (1927-1994) 及其同事於1961年，首度報告神經內分泌瘤與纖維化之關係。他們發現神經內分泌瘤一旦變成侵襲性，那麼在腹膜、腸繫膜、和後腹膜都可出現明顯的纖維母細胞反應。

繼1952年發現「類癌症候群」之後，各種神經內分泌瘤症候群也被報告出來。1955年，俄亥俄州之州立大學醫院的Robert Zollinger和Edwin Ellison首次描述了兩名病人罹患胰島細胞腫瘤合併胃酸過多及消化性潰瘍，此即為「若埃二氏症候群 (Zollinger Ellison syndrome)」的首次報告。1958年，Verner和Morrison首次描述了病人有水瀉、低血鉀症及胰島細胞腫瘤。此即「血管活性腸道勝肽瘤 (vasoactive intestinal peptidoma; VIPoma) 症候群」的首次報告。「升糖激素瘤 (glucagonomas)」的症候群首次由Becker於1942年發現，但直到1966年才由McGavran證明。很多人都沒聽過這個罕見的神經內分泌瘤，但是電子業大亨蘋果公司的史提夫賈伯，於2009年接受肝臟移植的新聞，讓醫界開始注意了這個罕見的神經內分泌瘤。

1963年，Williams和Sandler在刺絡針期刊 (Lancet) 發表了神經內分泌瘤的胚胎學分類，

將神經內分泌瘤分為前腸（foregut）、中腸（midgut）、和後腸（hindgut）。前腸包括呼吸道、胃、十二指腸、前端空腸、胰臟和膽管；中腸包括後端空腸、迴腸、闌尾、右側結腸、卵巢、睪丸；後腸包括橫結腸、左側結腸、和直腸。根據Williams和Sandler的論點，此三群腫瘤各有不同的組織學形態及所分泌的胜肽。雖然這種胚胎學的分類法有其特性，但是太籠統了，尤其是前腸的腫瘤更是如此，所以此分類法即便被醫界所接受，但實際上並未廣泛地運用在臨床上。

世界衛生組織（WHO）於1980年首次提出內分泌腫瘤的分類。在此分類中，「類癌」被用來稱呼大多數的神經內分泌瘤。所以，病理醫師認為凡形態學上符合此條件的腫瘤，不管有無功能，皆稱為「類癌」。然而很多臨床醫師認為「類癌」是「會產生類癌症候群的腫瘤」，因此與病理醫師的認知常有落差。於是Gunter Klöppel在2000年修訂版的WHO分類中以「神經內分泌瘤」取代「類癌」。這個名詞不僅在生物學上正確，也可避免混淆。所以，我們不應再繼續使用「類癌」這個名詞。Gunter Klöppel預定於2011年5月到台北參加亞太國際病理學大會發表演講。且讓我們拭目以待！從現今醫學的進展過程中回頭看醫學史的發展，可以讓我們瞭解前人對醫學所作的努力，此也有助於我們釐清醫學上的觀念。謝謝大家聆聽，晚安！



醫學

THE JOURNAL