

出國報告（出國類別：考察）

赴巴西出席第十三屆國際內分泌學會

服務機關：台北榮民總醫院

姓名職稱：葉振聲 科主任

派赴國家：巴西

出國期間：2008/11/08~2008/11/12

報告日期：2008/11/30

摘 要

目的：六名台灣 Kallmann 症候群患者 KAL1 基因突變點與臨床症狀之研究。

方法：把參與研究的六名 Kallmann 症候群病人抽血，純化白血球 DNA，利用 PCR 放大 KAL1 基因各表現序列片段，進行 DNA 定序反應以偵測突變位置，進一步研究病人家屬與正常人族群。

結果：我們總共研究了 6 位年齡介於 22~52 歲之間的 Kallmann 症候群男性患者，並且在其中兩位 Kallmann 症候群患者上找到 KAL1 基因之突變點。這兩個突變點為：第四表現序列上的點突變 C134G (TGT→GGT)，合成的蛋白質之第 134 個胺基酸由 cysteine 變成 glycine；第九表現序列上的點突變 R424X (CGA→TGA)，合成的蛋白質之第 424 個胺基酸由 arginine 變成 stop codon。這兩個 KAL1 基因突變點中，C134G 為國際文獻尚未發表過的新突變點。

結論：我們在台灣 Kallmann 症候群病人之 KAL1 基因上，找到兩個突變點，其中之一為文獻上尚未發表過的新突變點。

目 次

一、目 的	4
二、過 程	4
三、心 得	7
四、建議事項	8
五、結 論	8
六、附 錄	8

一、目的

將本人多年的研究之結果與來自世界同道分享，彼此交換新的心得，並當面向大師級醫師請教。

二、過程

- (一)、第九屆國際內分泌學會大會(ICE)在法國尼斯舉辦以後至今已進入第十三屆，每四年開一次會。2008年以後每兩年開一次。第九屆ICE在法國尼斯舉辦本人曾共襄盛舉。2004年第十二屆ICE在葡萄牙舉行，在這四年期間學術研究之水準，第二型糖尿病之遺傳學，第一型多發性內分泌腫瘤症，肥胖症，腎上腺之治療方法，甲狀腺癌致病之機轉，新藥之開發 例如；DPP 4 抑制劑，都有長足之進步。
- (二)、幸虧承蒙鈞長們之大力支持及賞識，有機會參加這次國際盛會，尤其有機會向大師級之醫師，例如美國 Richard J Archus 及 Stephen J Marx 教授，英國牛津 Mark McCarthy 教授當面請教，互相切磋求進觀摩許多壁報展示和聆聽精湛論文演講，也增加不少新知見聞實是獲益匪淺。
- (三)、該年會在巴西里約熱內盧 Rio Centro 國際會議中心舉行，規模很大也很遠，從住的飯店到會場要坐車一個小時，計程車要 60 巴西幣(相當於台幣 1000 元)，大會總計發表論文 2000 篇以上，其中包括大會演講(Plenary lecture)共十四場，其中只有一位日本人為亞洲人，專題研討會(Symposium)共五十場，每場共兩小時，由三位醫師演講半小時，共 150 篇，當研討會以後，三位演講者與兩位主持人必須排排坐在沙發上接受諮詢，好不熱鬧。口頭研討會(Oral Presentation)十七場，由四位醫師演講 15 分鐘與教授分享時間(meeting professor)30 場各一個小時。其中三位華人，兩位來自中國大陸上海市瑞金醫院的寧光教授討論第一型多發性內分泌腫瘤病，及陳月光教授，一位來自澳大利亞腦垂體專家 Dr. Ken Ho 討論生長素在運動員之非法使用，另外上午 11.00 至 11.45 為壁報時間(poster presentation)。在全體會員出席之特別演講，如開幕講座由澳大利亞人 Roger Short 教授演講全球暖化 Global Warming 我們正面對越來越熱的天氣，每年都熱浪迫人。地球發熱了，我們的生活又怎會好過？人口政策的變遷，老人社會的來臨。最後最好方法是避孕，減少人口之增加。
- (四)、參加者共一百多個國家代表共計六千多人左右，其中巴西本國人占最多，其他有來自日本、中國、台灣、泰國、歐洲及很多南美洲之國家。
- (五)、本國代表共有五位參加，本院由生化科葉振聲主任參加，並發表論文。此外還有長庚醫院內分泌科林仁德教授、基隆長庚醫院內分泌科郭昇峰醫師、中研院鐘邦柱教授、與國家衛生研究院環境衛生與職業醫學研究組李立安副研究員參與盛會。林仁德教授演講之題目為微小甲狀腺癌是真的疾病嗎或是只有湊熱鬧而已，鐘邦柱教授演講以斑馬魚為實驗模式研究腎上腺發育及先天

性腎上腺功能不全。

(六)、本人之報告內容為：

目的：六名台灣 Kallmann 症候群患者 KAL1 基因突變點與臨床症狀之研究。
方法：把參與研究的六名 Kallmann 症候群病人抽血，純化白血球 DNA，利用 PCR 放大 KAL1 基因各表現序列片段，進行 DNA 定序反應以偵測突變位置，進一步研究病人家屬與正常人族群。結果：我們總共研究了 6 位年齡介於 22~52 歲之間的 Kallmann 症候群男性患者，並且在其中兩位 Kallmann 症候群患者上找到 KAL1 基因之突變點。這兩個突變點為：第四表現序列上的點突變 C134G (TGT→GGT)，合成的蛋白質之第 134 個胺基酸由 cysteine 變成 glycine；第九表現序列上的點突變 R424X (CGA→TGA)，合成的蛋白質之第 424 個胺基酸由 arginine 變成 stop codon。這兩個 KAL1 基因突變點中，C134G 為國際文獻尚未發表過的新突變點。結論：我們在台灣 Kallmann 症候群病人之 KAL1 基因上，找到兩個突變點，其中之一為文獻上尚未發表過的新突變點。

(七)、美國北卡羅來納教堂山經濟學科的巴里·波布金 Barry Popkin 教授演講之題目為肥胖症之廣泛性觀點；如何從政治著手。他說肥胖症已成為全球性的流行病。若預防肥胖成功其他慢性病的盛行率也會下跌。如何有效減少肥胖患者的數目必須由政治面著手。全球過重人口 16 億，糖尿病患者 2 億 3 千萬人，過去半個世紀的快速發展，對經歷數千年進化的人類而言，飲食與行動方面，個人生理與外在環境呈現失衡狀態。最近二十年來，自從全球化以後，地球是平的，很多第三世界的低收入家庭利用幾毛錢，就可以買到卡路里很高的食物，也開始食用大量的調味飲料及肉品等，因為政府對農產品補貼，肉品的價格降低很多。對於飲食之限制及增加運動是減少肥胖症人口之不二法則，但是肥胖之患者還是不斷的增加。目前沒有任何國家能有效的降低肥胖症，各國政府已經打算從政治著手干預。他說應該協助學校當局決定提供健康飲料給學童。他勸告學校區域停止販賣碳酸飲料、運動飲料，因為這些飲料都含有過多的卡路里，會給孩子與青少年帶來很多肥胖有關之問題。Popkin 教授以五個國家為例，比較美國、巴西、墨西哥、中國以及印度五地兩代生活習慣的差異，他放了很多幻燈片舉例以前與目前之生活方式，以前是走路或坐牛車，現在則坐上汽車。當國民所得每人 2500 元以上時，下四分之一的人口，肥胖的數目就增加了。

(八)、本人對英國牛津年輕 Mark McCarthy 教授演講第二型糖尿病，肥胖及身高之遺傳學等一系列複雜疾病的全基因組關聯(Genome wide association)研究。他分別介紹了全基因組關聯研究統計分析的方法和應用實例使本人非常有興趣。他也在第七屆國際糖尿病聯盟西太平洋區 (IDF-WPR) 之年會從三月三十日至四月三日在紐西蘭首府威靈頓舉行時演講過同樣之內容。他說人類遺傳學家只有研究罕見之突變引起很嚴重之疾病或常見之異常 (common variants)。他也比較了關聯分析中多重檢驗的 P 值調整方法；還討論了人群

混雜對關聯分析結果可能產生的影響及原理。自從 2006 年第二型糖尿病 3 個有關聯的 loci 至 2008 年的 20 個 loci, BMI 從 2006 年的 0 個有關聯的 loci 至 2008 年的 12 個 loci, 身高之 loci 從 2006 年的 0 個至 2008 年的 >40 個 loci。20 個第二型糖尿病有關聯的 loci 當中, 胰島素分泌有關的 loci 為 KCNJ11, TCF712, CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, HHEX, SLC30A8, TCF2; 胰島素作用有關的 loci 為 PPAR, FTO 及 WF51。最後他又分析 FTO 使肥胖, PPAR 使胰島素作用不佳, KCNJ11, TCF712, IGF2BP2, SLC30A8 使其他細胞分泌胰島素功能不佳, CDKAL1, CDKN2A/B, HHEX, TCF2 使其他細胞體積減少。最後引起糖尿病。從他的演講發現第二型糖尿病之病因還是胰島素分泌不足比胰島素抗性較多。他又說糖尿病患者得前列腺癌之機會較低, 本人問他是一般糖尿病患者或有某些有關聯的 loci 的患者, 他回答說, 這是流行病學觀察之結果。

- (九)、美國 Steven I Sherman 教授演講甲狀腺癌之目標治療方法, 隨著最近分生學之進步, 他們找出(1)癌細胞表面擁有的細胞膜標記、(2)各種癌細胞訊息傳遞的接受體, 以此尋找抗癌藥物的『目標療法』(Target Therapy)。目前甲狀腺癌之治療方法上使用的目標治療藥物大約可分成 2 大類: 第 1 類: 阻斷癌細胞訊息傳遞路徑的目標治療, 包括治療甲狀腺髓質癌的 RET, NTRK1 及甲狀腺乳突癌 的 BRAF、RET/PTC。利用多發性激酶抑制劑 (multi-kinase inhibitor) 例如: Axitinib、Motesanib、Pazopanib、Sorafenib 之目標為 VEGFR 及 FT、BAY73-4506 之目標為 BRAF 及 VEGFR、AZD8330 之目標為 MEK、PLX4032 之目標為 BRAF V600E、PXD101 之目標為 HDAC、RTA 402 之目標為 PPAR, NF B。目前在醫學中心進行 Motesanib Phase 3 臨床試驗 (Sherman 2008)。第 2 類: 抵抗癌細胞共同致命的機轉例如抗血管增生(Anti-angiogenesis)的目標治療, 癌細胞的生長, 轉移。目前 RET 及 BRAF 的治療效果還不是很令人滿意但是抗血管增生有一點進步。最後醫師必須分析風險效益衡量每位患者之情況給予個人化之治療。
- (十)、本人對美國 Richard J Archus 教授演講原發性醛固酮增多症 (Primary Aldosteronism, PA) 非常感興趣。對於 PA 之流行發生率到底有多少? 在高血壓患者當中到底是 1%或是 10%都沒有關係, 例如就說 1%吧! 台灣人口有 2300 萬, 大約有 1000 萬成年人 2%有高血壓就有 200 萬人次, 當如前所言 1%就有 2 萬人次, 有 PA 是相當可觀的, 在 JCEM 2008; 93: 3266-3281 臨床之指引如何發現診斷受治療 PA。如何篩選 PA 之患者: 1、高血壓及自然或利尿劑引起之低血鉀症, 2、用 3 種抗高血壓藥物, 仍然控制不佳, 3、高血壓及腎上腺有腫瘤, 4、在 40 歲以前得高血壓。篩選的過程必須停止下列的藥物, spiro lactone、一種選擇性醛固酮抑制劑 Eplerenone、利尿劑(最少停止 4 週)。若以上藥物停止以後尚未診斷再停止下列藥物, 例如: ACEI、ARS、其他阻斷劑、NSAIDS, 若上列藥物停止後, 又無診斷, 再停止下列藥物, α -阻斷劑、Verapamil 及 Hydralazine。篩選檢查包括隨機 PAC/PRA 或 ARR, 在

早上 9 點左右時，患者坐著時 PAC(plasma aldosterone concentration) >15ng/dL 及 PRA<1ng/L.h。但是避免檢體溶血或冷卻。他不同意作 captopril 之試驗。定位檢查可選擇核磁共振、電腦斷層掃描、選擇性腎上腺血管造影。雖然 Richard J Archus 教授演講內容很好，但是超時，被主持人轟下來是比較遺憾的。

- (十一)、對美國國家衛生研究院 Stephen J Marx 教授演講副甲狀腺功能亢進症及第一型多發性內分泌腫瘤病，本人非常有興趣。因本人也曾經發表過類似之文章。第一型多發性內分泌腫瘤病有三個特性:1.牽涉多器官， 2. 一個器官，但是瀰漫性，3. 一個器官，但是連續性。治療方法有全部拿掉，例如胸腺，部份拿掉，例如:副甲狀腺，完全保留，例如:胰臟之胃泌素瘤，只能用內科治療。有幾個部位是不理想的，例如: 胸腺，胃，支氣管，胰臟之胃泌素瘤。當天本人學到是第四型多發性內分泌腫瘤病(MEN type 4)，是 CDKN1B 基因突變所引起。患者有副甲狀腺高能症及腦垂體腫瘤，本人還是第一次聽到。Stephen J Marx 教授個子較小，看起來很年輕。
- (十二)、挪威的 Jens Bollerslev 教授演講副甲狀腺功能亢進症之保守治療。輕度副甲狀腺功能亢進症之患者生活品質(quality of life)較差，骨皮質密度較低，當血鈣濃度與副甲狀腺素濃度恢復正常後，骨皮質密度會上升，副甲狀腺功能亢進症患者之壽命是否受影響目前還不清楚。
- (十三)、丹麥 Eberhard Nieschlag 教授演講 testosterone (睪固酮素，男性賀爾蒙)老藥新用法。男子晚發性性腺功能低下症候群(Late Onset Hypogonadism, LOH)與原發性性腺功能低下症之區分。LOH 逐漸且緩慢的，而且每個人差異很大。LOH 常見的症狀有情緒不穩定容易發脾氣。心情沮喪、心悸或盜汗(尤其是夜間)、記憶力障礙、面孔潮紅、性慾降低、性功能障礙、倦怠、睡眠品質不佳、體重增加、肌肉鬆弛。但是這些症狀非常不特異性，與其他症狀例如;COPD, 某些癌症, 糖尿病, 心臟病, 甲狀腺低下症及生長素不足很像。他特別強調利用睪固酮素作為男性避孕藥，目前在中國大陸十個醫學中心進行 Phase 3 臨床試驗，收集 1045 人，733 人完全試驗，為期兩年，九人懷孕，六位患者之精蛋每 cc 含 2-8 百萬之間，三位患者之精蛋每 cc 少於一百萬。睪固酮素將來之展望，可以作為男性避孕藥，在男子晚發性性腺功能低下症候群之患者可以補充睪固酮素，可以睪丸植睪固酮素符合生理需要，最後直接作睪丸萊吉氏細胞(Leydig cell)移植作藥理作用。
- (十四)、畢幕典禮由巴西內分泌學會(CBEM, Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia) Ruy Lyra 理事長交給下一屆日本內分泌學會理事長，並期許 2010 年在日本京都見面。

三、心得

國際學術會議之結果，一向為我國衛生研究決策者所仿效之對象，因此其研究之結果，例如，內分泌之遺傳學本國有落後之虞，因此我們必須迎頭趕上。本人感觸良

多，因本國醫師參與感不高，雖然參加者都發表文章，但是只有五位之多。在印象中巴西在內分泌領域裡之研究水準不是很高，但是這次之表現出乎本人預料之外。

四、建議事項

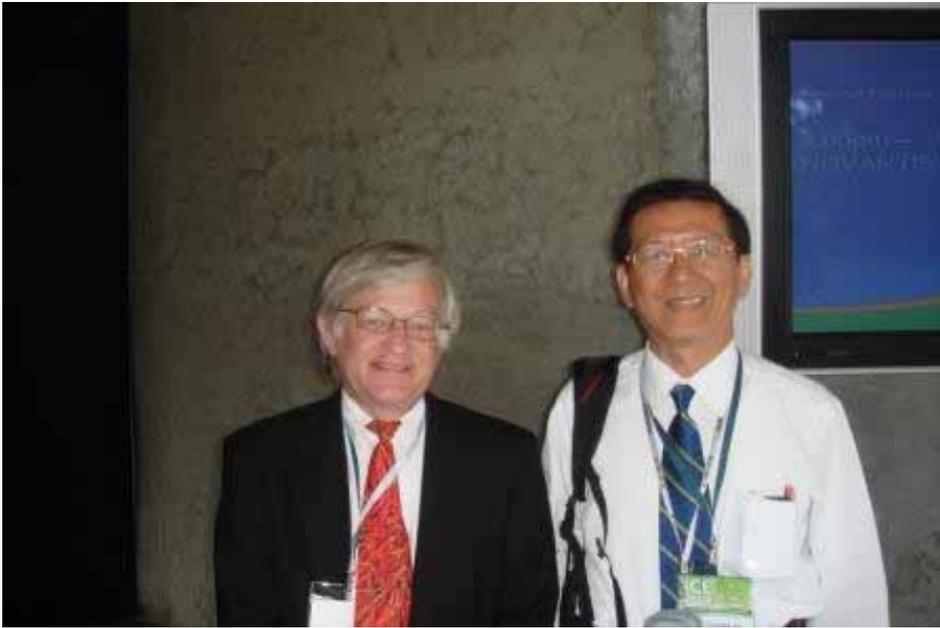
- (一)、我們醫學要想進一步提昇水準，必須大家攜手合作，各科若能相輔相成，摒棄成見，不獨病人來源會增加，並可借助他科之專業知識，使病患處理及醫學研究更趨完善。
- (二)、鼓勵醫院之同事多加利用機會，學習外國語言，尤其在會話方面，以便和外國學者交換意見及聯絡感情。
- (三)、參加國際會議，吸收新知和技術，與國外學者分享工作實務，可以提昇同仁積極上進之動機，拓展視野，增加知識的深度與廣度，希望院方能再給職參加國際會議之機會。
- (四)、本實驗室以前有一台自動 DNA 定序分析儀，目前已經報廢。希望院方允許再添購一台為禱，使研究更上一層樓。
- (五)、加強各部門聯繫，互相邀請有關部門的專科醫師或基礎醫學之博士來演講，介紹新的技術及儀器，以互相認識並交換意見，跨越基礎及臨床研究之橋樑 (bridge the gap between basic and clinical research)。

五、結 論

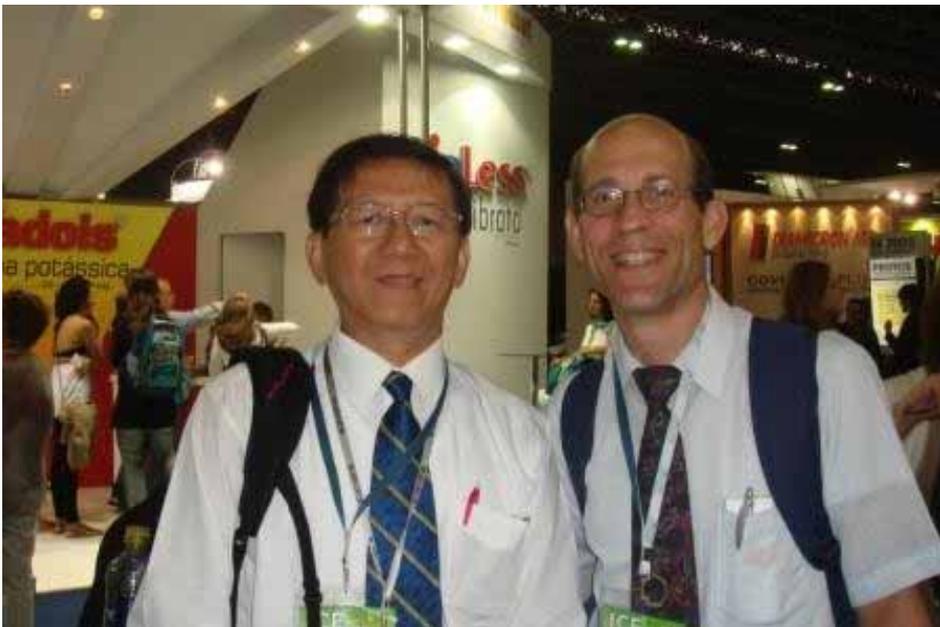
這次出席參加第十三屆國際內分泌學會大會，本國醫師參與感不高，雖然參加者都發表文章，但是只有五位之多。各國都非常重視跨越基礎及臨床研究及分子生物學之研究，對本國而言，足可借鏡。本人多年的研究之結果很圓滿的與世界同道分享，並成功當面向大師級醫師，例如：例如美國 Richard J Archus 及 Stephen J Marx 教授，英國牛津 Mark McCarthy 教授當面請教，受益良多。

六、附 錄

- (一) 巴西內分泌學會(CBEM, Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia) 之簡介：1950年九月一日CBEM成立於巴西里約熱內盧，1954年八月30日與聖保羅之內分泌醫師合併為一。1958年在Parana省成立分會，1965年在Bahia省又成立分會，目前除了美國及歐洲地區以外，號稱全球第三大之內分泌學會，有21個地方分會，十個學術部門，糖尿病，肥胖症，腎上腺及高血壓，甲狀腺，脂肪及血管硬化，基礎內分泌學，兒童內分泌學，骨骼代謝，神經內分泌學及女性與男性內分泌學，八個常設委員會，公關，醫師倫理，內分泌史(history)，內分泌封號(specialist title)，國際事務，科學組，領導統御(new leadership appreciation)及繼續教育，八個任務編號委員會，並發放專科醫師證書及建立44內分泌疾病治療指引(guideline)。
- (二) 相片集錦



與 Stephen J Marx 教授合影



與 Richard J Archus 教授合影



與林仁德教授，郭昇峰醫師合影



與鐘邦柱教授、李立安副研究員合影



與鐘邦柱教授、林仁德教授合影



Mark McCarthy 教授