

腸促胰激素對自閉症孩童療效的雙盲交叉評估

鄭信雄¹ 高泉松¹ 李月卿²

永春文教基金會¹ 中華民國自閉症總會¹ 台北市金華國民小學²

摘要

目的：探討腸促胰激素(Secretin)對自閉症孩童療效的雙盲交叉研究。**材料及方法：**在自閉症總會宣導下，計有58名經各教學醫院診斷為自閉症的孩童參加研究。參加孩童依性別、年齡、體重和語言能力加以配對後隨機分成兩組，採雙盲交叉實驗。第一次注射後觀察六星期，再交叉注射，再追蹤六星期。實驗採用日本衛材的Secrepan，成份跟 Secretin 一樣，採肌肉注射。評估使用異常行為檢核表(ABC)、Baker量表、SOS 整體量表、和家長每週記錄表。實驗組和對照組間採魏氏曼惠特尼考驗和卡方測試，前測和後測間採魏氏帶符號等級考驗。**結果：**家長整體評估顯示：腸促胰激素對實驗組自閉症狀有改善，80%達到輕度及中度的綜合療效($p < 0.05$)。實驗組和對照組都顯示自閉症狀的嚴重波動性，每週惡化和改善的比率約在17%-20%。主要改善症狀為語言談話、較好的睡眠、眼接觸、和人際社交，其有效性持續六到十二週。主要惡化症狀為情緒躁動不安、睡眠障礙、活動量大、和胃口不良。後者和腸促胰激素的副作用混淆不清。**結論：**注射腸促胰激素對部分自閉症孩童有輕度到中度的短期幫助。但這還不是針對自閉症病因的根本治療，但它卻能改善自閉症患者的局部常見症狀，減輕教養上的阻力。(慈濟醫學 2000; 12: 173-181)

關鍵語：自閉症，腸促胰激素，Secrepan

前 言

發現腸促胰激素(Secretin)能治療自閉症症狀，是一位自閉症兒童的家長 Victoria Beck，1996年4月，由於她三歲的孩童 Parker 長年受腹瀉之痛，接受腸胃功能的測試，使用腸促胰激素(Secretin)檢查胰臟的功能。檢查之後 Victoria 和先生 Gary 發現 Parker 的腹瀉停止，而且行為也有顯著進步。經過不斷的詢問、研讀資料和觀察後，Victoria 相信腸促胰激素是改善兒子自閉症狀的原因[1]。她透過許多管道傳出這經驗，果然也有人證實她的發現。

腸促胰激素由27種氨基酸所構成，是小腸上部所分泌的胜荷爾蒙(peptide hormone)，會刺激胰臟分泌重碳酸鹽的大量液體和膽汁，來中和過多的胃酸，和促進進一步的消化。臨床上使用來測驗胰臟和膽道的功能。在人腦中也有腸促胰激素接受器，其功能還待研究[1]。

Horvath 等報告三個罹患長期拉肚子的自閉症男孩，接受腸促胰激素注射檢查後，在社會和語言技巧有顯著的進步[2]。目前有超過2500位自閉孩童和成人接受腸促胰激素的個別注射，大部分是在美國地區，這些個案絕大多數在注射數天後即出現語

收文日期：89年5月1日，修改日期：89年6月28日，接受日期：89年8月1日

抽印本索取及聯絡地址：宜蘭縣冬山鄉和平路9號 群英診所 鄭信雄醫師



文、說話、目光注視、睡眠和注意力等方面的進步。長年受腹瀉痛苦的兒童也在注射一、二天內有了固體的排便[3]。Baker 報告 39 個自閉症孩童經注射腸促胰激素後，有改善的比率約 72%，沒有改變的約 18%，情況惡化的約 10%[4,5]。其他報告的有效率約介在 50%~90% 之間。但這些都是單純且主觀的觀察，目前尚無比較嚴謹的雙盲研究結果發表。

使用 Secretin-Ferring 腸促胰激素對自閉症孩童的療效大約可維持 4-7 週，對一次的注射相當安全[3]。但目前用於自閉症的腸促胰激素注射針劑來自豬體，跟人體的腸促胰激素結構稍微不同，若長期施打，人體會不會對從豬體來的腸促胰激素產生抗體，尚待研究[6]。注射腸促胰激素主要的不適症狀為少數人在注射時有暫時泛紅現象，但短時間內就消失[3]。

最近在網際網路上 Sandler 等發表 42 個自閉症和 18 個發展遲緩孩童，接受一次「合成人體腸促胰激素」注射的雙盲評估，顯示沒有療效[7]。由於國外的研究尚無一致的結果，面對積極求診的自閉症患者家長的詢問，研究者深感困惑，覺得有深入探討其療效的必要，於是著手進行此研究，期能對自閉症的治療盡一分棉薄之力。

本研究顯示：注射腸促胰激素對 80% 自閉症孩童有輕度到中度的短期幫助。但這還不是針對自閉症病因的根本治療，但它卻能改善自閉症患者的局部共通症狀，減輕教養上的阻力。

材料與方法

研究對象

在中華民國自閉症總會宣導之下，計有 60 名經各教學醫院診斷為自閉症的孩童，參加此次腸促胰激素對自閉症孩童療效的雙盲交叉評估。

研究材料

本研究採用 Secrepan，由於 Secretin 是美國 Ferring 公司的產品[8]，目前極度缺貨。Secrepan 是日本衛材的產品，成份跟 Secretin 一樣，可從靜脈或肌肉注射[9]。美國自閉症研究所(Autism Research Institute)對腸促胰激素的介紹中，曾提到 Secrepan 及 Secretin 對自閉症的療效一樣。

使用腸促胰激素(Secretin/Secrepan)應注意事項、

不良反應處理方法[8, 9]：(1)急性胰臟炎時，不要投與腸促胰激素。因此有急性絞痛時，應先送醫排除急性胰臟炎。(2)由於對腸促胰激素有潛在性的過敏反應可能。因此特別要問過去有沒有異位性皮膚炎及氣喘的病歷。如有急性過敏反應，應以備好之藥做緊急處理。(3)腸促胰激素(Secrepan)可由肌肉和靜脈注射。此次研究採肌肉注射，較為簡單和安全，可減少不良反應。

研究設計

臨床試驗設計是依性別、年齡、體重、和語言能力，配對成 A、B 兩組，隨機抽樣的一半當實驗組，先皮下注射 Secrepan 50 cu；另一半當控制組，注射生理食鹽水 2 cc。觀察 6 週，第六週末再做交叉注射。這中間，對家長和醫療人員，完全做到雙盲。語言能力的配對，分為四種程度：(1)輕微程度，高功能，會談話，會討論問題；(2)中等程度，有一些語言能力，可做溝通；(3)顯著語言障礙，只會講幾個單字；(4)非常嚴重，現在沒有語言(或語言出現過後又消失)。

研究評估工具

本研究評估工具有四項，分別是 Baker 量表[5]、每週進展描述單、SOS 量表[1]、和 ABC 異常行為檢核表[10]。

(一) Baker 量表[5]

本量表側重調查自閉兒的負面症狀的進展，計有 35 題，分別調查「社會行為」、「溝通」、「儀式或重覆活動」、「消化」、「一般情緒」等五大分項。症狀分成四個等級，“0”代表沒有問題；

“1”代表問題輕微或不嚴重；“2”代表中度失常；“3”代表嚴重失常。分別以 0 分、1 分、2 分、3 分來計分。分數越高表示行為越嚴重。本研究運用此量表，在實驗前及每週末各評量一次，合計評十三次。

(二) 每週進展描述單

請家長描述自閉兒每週改善或惡化的情形，記錄的內容包含語言說話、動作、生活習慣、睡覺或其他特別現象。每週記錄一次，合計十二次。

(三) SOS 量表[1]

本量表著重整體評估，分別針對眼接觸、社交、注意力、情緒、活動量、焦點或強迫行為、反



抗或阻擋、瞭解或理解、語言或談話、聲音敏感、消化、睡眠等十二項做整體評估，評估程度分為五個等級，“-1”代表惡化；“0”代表沒有進步；“1”代表可能有些進步；“2”代表中等進步；“3”代表非常進步。並計算開始改善及再惡化的時間，本量表在第6週及第12週各評估一次。

(四) ABC 異常行為檢核表[10]

A B C 異常行為檢核表(Aberrant Behavior Checklist)是一種評估醫療結果的有效問卷，計有58個問題，分別檢核「易激動不安」、「鬱悶沒精神」、「重複動作」、「好動分心」、「語言失常」和整體評估等六大觀察分項。檢核表依行為的嚴重度分成四個等級，“0”代表沒有問題；“1”代表問題輕微或不嚴重；“2”代表中度失常；“3”代表嚴重失常。分別以0分、1分、2分、3分來計分。分數越高表示行為越嚴重。本研究運用此檢核表，在實驗前和第3、9週療效最佳時做評估。

資料處理

本研究以雙側顯著性 p 值小於 0.05 為療效判定

標準。實驗組和對照組間採魏氏曼惠特尼考驗(Wilcoxon- Mann-Whitney test)和卡方檢定，前測和後測間採魏氏帶符號等級考驗(Wilcoxon- signed ranks test)。

結 果

第一次開始注射前，兩個個案退出，只有58個自閉症孩童參加首期的研究。其中男性48名，女性10名；最大年齡17歲，最小3歲，平均8歲；體重平均值和標準差 30 ± 16 公斤；平均語言能力和標準差 3 ± 1 。百分之98的家長都受到高中以上的教育。表1指出配對的A、B兩組，在年紀、體重、和語言能力上，沒顯示有意義的差別。

表2顯示家長在第六週所做SOS量表整體評估。在整體的評估當中，SOS表上被家長評估項目的平均值，3.0-2.5分時被歸為顯著改進，2.4-1.5分時被歸類為中等的改善，1.4-0.5分時被歸類為輕度的改善，0.4-0.0分為沒改善，負值為情況惡化。由於沒有3.0-2.5分者，因此沒有顯著改善的人。表2

表1. 配對男性人數及平均年齡、體重、語言評估的t檢定

組別	人數	平均值	標準差	t 值	自由度	顯著性
年齡(男性)	配對 A 組	24	8.2	-0.03	46	0.972
	配對 B 組	24	8.3			
體重(公斤)	配對 A 組	24	31.7	0.20	46	0.843
	配對 B 組	24	30.7			
語言評估	配對 A 組	24	2.7	-1.18	46	0.243
	配對 B 組	24	3.0			
年齡(女性)	配對 A 組	5	5.8	-0.80	8	0.450
	配對 B 組	5	7.7			
體重(公斤)	配對 A 組	5	19.5	-1.22	8	0.258
	配對 B 組	5	29.2			
語言評估	配對 A 組	5	3.3	1.04	8	0.330
	配對 B 組	5	2.7			

表2. 第一期第六週的整體評估 (SOS 量表)

情形	實驗組		累積百分比	對照組		累積百分比
	人數	百分比		人數	百分比	
中等的改善	6	20%	80%*	4	14%	50%*
輕度的改善	18	60%		10	36%	
沒改善	6	20%	20%*	13	46%	50%*
情況惡化	0	0%		1	4%	
總計	30	100%	100%	28	100%	100%

*：卡方檢定 $p=0.03353$ ，葉氏校正後(Yates' correction)



實驗組有輕度和中度的改善合計達百分之八十。對照組有輕度和中度改善合計也高達百分之五十，表示安慰效果或自閉症狀的波動很大。但經卡方檢定附葉氏校正，兩組改善情形有顯著差異(p < 0.05)。表3顯示家長在第十二週所做 SOS 量表整體評估，實驗組有輕度和中度的改善合計達百分之七十五；對照組有輕度和中度改善合計也高達百分之六十五。卡方檢定卻沒達有意義的差別。究其原因，可能是對照組在第一階段(第一週)所注射的腸促胰激素還有療效(表11)，所以兩組改善情形沒有顯著差異。

表4是家長在第六週所做綜合評估 SOS 量表細項中，開始改善和其後再惡化的平均日數和個案數。實驗組30個案中，總平均47% (20%-66%)獲得一項或多項的改善，優於對照組28個案中，平均25%的改善。實驗組有改善的個案中，約三週後，

24% 情況惡化；情況保持一樣或沒惡化的超過四分之三。對照組有改善的個案中，約兩週後，19%再惡化，指出自閉症狀的起伏很大，特別是情緒有改進的個案中，87% 情緒再變壞。

由於 Baker 評估量表中[5]，除了情緒和消化症狀外，其他小計項目和全體總加在第一期都沒達到有意義的進步，因此檢驗35細項。表5顯示 Baker 評估量表35細項中，實驗組第一期(前六週)在情緒症狀、消化症狀、激動不安、呆滯的、破壞性、眼接觸、和注意別人等7個項目，有顯著的改善(p < 0.05)，這些改善情形持續了1至3週，但之後就沒有太多變化改善情形未達顯著水準，也可能是自閉症狀的波動性極大的原故。對照組則自始自終都未達顯著水準。表6則是第二期(第七到十二週)以魏氏帶符號等級考驗，評估 Baker 量表的小計項目和全體總加的 Z 值。實驗組在重覆動作、情緒項目，和全

表3. 第二期第十二週的整體評估 (SOS 量表)

情形	實驗組		累積百分比	對照組		累積百分比
	人數	百分比		人數	百分比	
中等的改善	7	(25%)		1	(3%)	
輕度的改善	14	(50%)	(75%) ^{ns}	18	(62%)	(65%) ^{ns}
沒改善	6	(21%)		7	(24%)	
情況惡化	1	(4%)	(25%) ^{ns}	3	(11%)	(35%) ^{ns}
總計	28	(100%)	(100%)	29	(100%)	(100%)

ns：卡方檢定：沒達有意義的差別

對照組在第二階段(第十二週)的高比率改善(65%)，一部份原因是在第一階段(第一週)所注射的腸促胰激素還有療效

表4. 第一期第六週症狀開始改善和其後再惡化的個案數和平均日數 (SOS 量表)

觀察項目	實驗組** 開始改善		實驗組 開始再惡化		對照組*** 開始改善		對照組 開始再惡化	
	個案數#	均日數*	個案數	均日數	個案數	均日數	個案數	均日數
眼接觸	20 (66%)	9 ± 7	5 (25%)	23 ± 11	10 (35%)	8 ± 6	1 (10%)	20 ± 0
社交	15 (50%)	10 ± 10	5 (33%)	23 ± 11	8 (28%)	11 ± 10	1 (12%)	20 ± 0
注意力	17 (57%)	12 ± 10	6 (35%)	23 ± 11	12 (42%)	9 ± 9	3 (25%)	20 ± 5
情緒	17 (57%)	10 ± 9	5 (29%)	19 ± 14	8 (28%)	6 ± 6	7 (87%)	17 ± 15
活動量過高	13 (43%)	9 ± 7	5 (38%)	23 ± 14	5 (17%)	4 ± 3	1 (20%)	15 ± 0
焦慮強迫行為	14 (47%)	12 ± 10	2 (14%)	10 ± 7	4 (14%)	17 ± 13	1 (25%)	3 ± 0
反抗或阻擋	15 (50%)	11 ± 9	1 (6%)	15 ± 0	3 (10%)	3 ± 2	2 (66%)	2 ± 1
瞭解/理解	15 (50%)	10 ± 8	2 (13%)	25 ± 14	10 (35%)	6 ± 5	0 (0%)	0 ± 0
語言或談話	14 (47%)	12 ± 9	2 (14%)	25 ± 14	9 (32%)	10 ± 10	0 (0%)	0 ± 0
對聲音敏感	10 (33%)	14 ± 11	2 (20%)	25 ± 14	4 (14%)	4 ± 2	0 (0%)	0 ± 0
拉肚子或便秘	6 (20%)	7 ± 6	2 (33%)	18 ± 5	5 (17%)	7 ± 4	1 (20%)	28 ± 0
總平均	14 (47%)	10.6	3.4(24%)	22	7 (25%)	7.97	1.5 (19%)	15.8

++：實驗組總案件：30 個案

#：個案數和所佔百分比

+++：對照組：28 個案

*：平均值和標準差



體症狀，都有顯著的改善($p < 0.05$)；對照組則沒有此現象，顯示腸促胰液對實驗組是有療效的。實驗組和對照組兩組在消化系統的症狀，大都達到有意義的改善，可能緣由於腸促胰液對消化系統的療效，超過6至12週，即第一期的消化系統療效持續到第二期還有效。社交和溝通方面沒有顯著進步，可能是這兩項症狀的改善比較依賴教育與訓練，或是量表上問題的描述不恰當。

異常行為評估量表(Aberrant Behavior Checklist ABC)[10]，是通過鑑別度、信度、和效度測試的評量表，主要用在腦損傷或失能患者的藥物效能鑑

定。使用來評估腸促胰液對自閉症的療效應該很適合。但在第三週的ABC評估，卻沒顯示有意義的進展，可能是評估時療效還沒發出來，或是自閉症狀的嚴重波動性所致。表7是第六週交叉注射腸促胰液後，在第九週所做的異常行為檢核表評估，在鬱悶沒精神、好動分心、和檢核表總得分等項目，實驗組有顯著的進步($p < 0.05$)，而對照組都沒進步。語言失常沒顯著進步，可能是語言的改善比較依賴教育與訓練，或是ABC量表對言語進展的描述不適合評估自閉症患者。

表8和表9是把家長在第一期每週描述單，加以

表5. 魏氏帶符號等級考驗在(第一期)第一到六週的評估(Baker# 格式)

症狀	個案數	組別	第幾週	- 低分	+ 高分	同分	Z-值	雙側檢定P值
很少注意別人	30	實驗組	(0週-3週)	13	2	15	-2.6694**	0.0076
	28	對照組	(0週-3週)	10	3	15	-1.9219	0.0546
眼接觸	30	實驗組	(0週-1週)	13	1	16	-2.8563**	0.0052
	28	對照組	(0週-1週)	7	1	20	-1.8904*	0.0588
破壞性	30	實驗組	(0週-4週)	13	4	13	-2.0119**	0.0442
	28	對照組	(0週-4週)	8	2	18	-1.3760	0.1688
呆滯的	30	實驗組	(0週-2週)	9	1	20	-2.2934**	0.0218
	28	對照組	(0週-2週)	7	3	18	-0.9683	0.3328
激動不安	30	實驗組	(0週-3週)	12	4	14	-2.0942**	0.0362
	28	對照組	(0週-3週)	15	4	9	-2.0725**	0.0384
消化症狀小計	30	實驗組	(0週-1週)	18	5	7	-2.6917**	0.0072
	28	對照組	(0週-1週)	16	10	2	-1.2953	0.1952
情緒症狀小計	30	實驗組	(0週-4週)	18	9	3	-2.0180**	0.0495
	28	對照組	(0週-4週)	18	8	2	-1.7779*	0.0754

** : $p < 0.05$ * : $p < 0.1$ (雙側檢定) #: Baker's Rating items

表6. 魏氏帶符號等級考驗在第二期評估的Z-值(Baker量表#)

(配對週)	社交	溝通	重覆動作	消化症狀	情緒	總加
實驗組(28個案)						
0週-7週	-0.8429	-0.5387	-1.7624	-2.0333*	-0.9732	-2.0421*
0週-8週	-1.1000	-0.0456	-2.0681*	-2.2564*	-2.1557*	-2.5106*
0週-9週	-2.1899*	-1.9048	-3.3761*	-2.1590*	-1.7032	-3.4613*
0週-10週	-1.4286	-0.6160	-2.3429*	-1.6429	-2.0378*	-2.7781*
0週-11週	-1.1556	-0.6235	-2.5906*	-1.9804*	-2.0507*	-2.7049*
0週-12週	-0.8889	-1.6336	-2.1571*	-2.4836*	-2.6503*	-2.8710*
0週-總平均	-1.4286	-1.3814	-2.4365*	-2.3876*	-2.0902*	-2.9791*
對照組(29個案)						
0週-7週	-1.2318	-0.0601	-0.3363	-1.8668	-0.2794	-0.9514
0週-8週	-0.4572	-0.1521	-0.2921	-2.2286*	-1.5826	-1.1677
0週-9週	-1.4285	-0.1065	-0.2032	-1.8714	-1.6255	-1.2183
0週-10週	-0.8508	-0.4324	-0.5165	-2.0834*	-1.3574	-1.1724
0週-11週	-1.1570	-1.4664	-0.8441	-2.3857*	-1.6434	-1.7586
0週-12週	-1.8143	-1.0691	-0.6126	-2.5429*	-1.9470	-1.9231
0週-總平均	-1.5244	-0.7892	-0.7676	-2.1743*	-1.4809	-1.7586

* : $p < 0.05$ (雙側檢定) #: Baker 評估量表的小計項目和全體總加



數據化後，所表現自閉兒每週症狀起伏的人次數和比率。表8中實驗組每週自閉症狀新惡化的平均比率為18%。每週沒改善之陳舊惡化症狀的平均比率為13%，這症狀持續一到三週。實驗組每週有惡化情況的孩童總計為31%，其中12%跟感冒有關，47%是情緒激動不安。實驗組每週惡化症狀的平均改善率為19%。每週積極新症狀的平均改善率為46%，是指非先惡化再改善的自閉症狀，主要的改善症狀為語言談話、穩定情緒、社交、睡眠障礙、和眼接觸。第一期實驗組家長在180筆描述性記錄中，同時有改善和惡化症狀的記錄有20人次。表9

是對照組的變化情形，每週症狀起伏的個案數和比率，也很接近實驗組的數據。由表8和表9發現，兩組自閉症孩童的症狀，每週平均惡化和改善的比率約在17-20%，顯示自閉症狀的嚴重波動性，使得腸促胰激素的藥品副作用和自閉症狀的自然波動，無法分辨清楚。第二期(第七到十二週)家長每週描述單加以數據化後，也顯示每週平均惡化和改善的比率約在16-19%，也指明自閉症狀的自然波動很嚴重。實際上第一期六週中，我們接到五個電話訴說孩童有很嚴重的躁動不安現象，解碼後得知其中四個個案是注射安慰劑的，與腸促胰激素無關。

表7. 魏氏帶符號等級考驗在第九週的評估 (ABC格式#)

症狀	個案數	組別	第幾週	- 低分	+ 高分	同分	Z-值	雙側檢定P值
易激動不安	28	實驗組	0週-9週	18	9	1	-1.7178	0.0858
	30	對照組	0週-9週	15	13	2	-0.0114	0.9909
鬱悶沒精神	28	實驗組	0週-9週	22	6	0	-3.1311*	0.0017
	30	對照組	0週-9週	12	15	3	-0.1922	0.8476
重覆動作	28	實驗組	0週-9週	14	10	4	-1.8000	0.0719
	30	對照組	0週-9週	13	13	4	-0.3556	0.7222
好動分心	28	實驗組	0週-9週	19	6	3	-2.4754*	0.0133
	30	對照組	0週-9週	16	11	3	-0.9610	0.3366
語言失常	28	實驗組	0週-9週	13	10	5	-0.7908	0.4291
	30	對照組	0週-9週	13	8	9	-0.2781	0.7810
檢核表總得分	28	實驗組	0週-9週	20	7	1	-2.7028*	0.0069
	30	對照組	0週-9週	17	11	2	-0.4099	0.6819

*: p < 0.05 #ABC: Aberrant Behavior Checklist (異常行為檢核表)

表8. 第一期實驗組每週症狀起伏的人次數和比率**

	第1週	第2週	第3週	第4週	第5週	第6週	平均
積極新症狀的改善	16 (53%)*	15 (50%)	15 (50%)	16 (53%)	8 (27%)	11 (37%)	14 (47%)
孩童情況沒改變	21 (70%)	15 (50%)	14 (47%)	17 (57%)	13 (43%)	17 (57%)	16 (50%)
情況新惡化	9 (30%)	6 (20%)	5 (17%)	4 (13%)	8 (27%)	1 (3%)	6 (18%)
惡化症狀有改善	-	5 (17%)	7 (23%)	5 (17%)	5 (17%)	8 (27%)	6 (19%)
惡化症狀沒改善	-	4 (13%)	4 (13%)	4 (13%)	4 (13%)	4 (13%)	4 (13%)

: 人次數和百分比 總個案數=30 ++ : 從家長每週描述單的數據化

表9. 第一期對照組每週症狀起伏的人次數和比率**

	第1週	第2週	第3週	第4週	第5週	第6週	平均
積極新症狀的改善	8 (29%)*	11 (39%)	12 (43%)	14 (50%)	11 (39%)	9 (32%)	11 (39%)
孩童情況沒改變	16 (57%)	13 (46%)	13 (46%)	11 (39%)	14 (50%)	19 (68%)	14 (47%)
情況新惡化	12 (43%)	3 (11%)	7 (25%)	4 (14%)	4 (14%)	3 (11%)	6 (20%)
惡化症狀有改善	-	5 (18%)	3 (11%)	8 (29%)	8 (29%)	2 (7%)	5 (17%)
惡化症狀沒改善	-	7 (25%)	5 (18%)	5 (18%)	2 (7%)	4 (14%)	5 (16%)

: 人次數和百分比 總個案數=28 ++ : 從家長每週描述單的數據化



表 10. 第二期家長每週描述單加以數據化後的症狀分佈和比率

症狀	實驗組				對照組			
	症狀惡化		症狀改善		症狀惡化		症狀改善	
	個案	百分比	個案	百分比	個案	百分比	個案	百分比
情緒易激動	37	47%	22	18%	32	30%	20	15%
語言和談話	1	1%	34	28%	9	8%	39	30%
睡眠障礙	9	12%	10	8%	12	11%	14	11%
眼接觸	1	1%	13	11%	5	5%	11	8%
社交	0	0%	16	13%	5	5%	18	14%
好動	6	8%	6	5%	14	13%	9	7%
胃口	9	12%	3	2%	7	6%	7	5%
精神不濟	2	3%	3	2%	3	3%	2	1%
秘結	6	8%	3	2%	5	5%	1	1%
拉肚子	2	3%	0	0%	1	1%	0	0%
固執	4	5%	1	1%	5	5%	3	2%
身體傷害	1	1%	4	3%	6	6%	0	0%
主動學習	0	0%	8	7%	2	2%	8	6%
合計	78	100%	123	100%	106	100%	132	100%

表10為第二期(第七到十二週)家長每週描述單加以數據化後的症狀分佈和比率。實驗組和對照組都顯示主要惡化症狀為情緒激動不安、睡眠障礙、活動量大、和胃口不良，合計64%到79%。這也指出實驗組對腸促胰激素的副作用，跟兩組兒童自閉症狀的嚴重波動性，無法分辨。兩組主要改善症狀為語言談話(28-30%)、較好的睡眠、眼接觸、和人際社交；兩組都達到78%；這也指出第二期的對照組，是第一期的實驗組(第一週接受腸促胰激素注射)，在第二期還有持續的改善。表11顯示對照組在第二期每週還持續在進步(從第一期腸促胰激素注射的持續療效)。第二期從第七到第九週，一半以上孩童還在積極進步，顯示第一期的注射在第二期還有持續療效。但第十到第十二週的改善比率再劇降一半以上，可能是腸促胰激素的療效遞減、氣候變化、或是自閉症狀的波動所致。

討 論

從第六週家長整體評估(SOS 量表)、每週 Baker 量表、以及每週家長進展描述單，都顯示腸促胰激素對自閉症狀有局部改善，實驗組輕度和中度療效合計達80%。但自閉症的原因是多重，且大部分原因不很清楚，實驗結果顯示自閉症狀也沒有全部或大部分改善，因此使用腸促胰激素治療自閉症，還不是針對自閉症病因的根本治療，它只能改善自閉

表 11. 第二期對照組家長每週描述單加以數據化

第一期原進步症狀在第二期持續進步的個案數和比率

第幾週	個案數	百分比
第7週	16	55.1%
第8週	15	51.7%
第9週	15	51.7%
第10週	6	20.6%
第11週	5	17.2%
第12週	6	20.6%

孩童局部的共通症狀，減輕教養上的阻力。對照組的整體改善也達50%，初看似是家長和自閉症孩童很容易受到注射針劑的暗示，但從表8和表9得知：兩組自閉症孩童症狀每週平均惡化和改善的比率約在17-20%，指出自閉症狀的嚴重波動性，因而對照組的整體改善也偏高。Sandler[7]合成人體腸促胰激素的一次注射的雙盲評估，顯示沒有療效，很可能也是由於自閉症狀的嚴重波動性所致。

腸促胰激素(Secretin/Secrepan)注射針劑來自豬體，跟人體的腸促胰激素結構稍微不同，長期施打，人體會不會對從豬體來的腸促胰激素產生抗體[6,8,11]，是一個問題。日本製造 Secrepan 21 年來，除了很少數用在胰臟功能的診斷外，主要是用在治療胃潰瘍和消化道出血，往往是多重注射，過敏的概率為0.1~5.0%[9]。本研究開始時也特別注重調查過敏的歷史，在第一次和第二次注射時和注射後特



別注意有沒有過敏反應，也備有治療過敏反應的藥品。除了有一位兒童注射處有小紅疹一小時內就自然消失外，沒有真正的過敏反應。我們目前無法對腸促胰激素有沒有產生抗體加以測定，但如產生胜荷爾蒙的抗體時，多數表示對抗原反應存在的標記，文獻上似乎沒有對人體有害的記錄[1]。

腸促胰激素對自閉症有療效的機轉，尚不太明瞭，也還沒適當或足夠的研究。有兩份報告指出注射腸促胰激素後，血清素(serotonin)變正常，可能是自閉症狀和相關的心理行為改善的關鍵；也有報告表示注射高劑量的腸促胰激素後，血清素暫時變太高時，可能是少數個案在開始時有躁動不安的原因[1]。

注射腸促胰激素後，很多自閉孩童的血中氨顯著大量降低，其意義值得再探討；但注射腸促胰激素後，至少有四人之德國麻疹和腮腺炎抗體的高濃度，降到正常範圍，很可能跟自閉症狀的改善有關。腮腺炎的感染常合併胰臟炎，有人推測MMR(包括腮腺炎的三合一疫苗)引發腮腺感染和胰臟炎，是導致自閉症的一部分原因；腸促胰激素的注射，使得感染腮腺病毒之胰臟管道，清除掉其中的黏液，改善了感染也改善了自閉症狀[1]。也有證據顯示懷孕前三個月得德國麻疹時，得自閉症的機會大大增加；也有人推測病毒隨同疫苗進入人體，(如施打德國麻疹和百日咳三合一疫苗(DPT))可能導致自閉症[1]；因此腸促胰激素的注射，會讓高濃度德國麻疹抗體降到正常範圍，跟自閉症狀的改善是否有些關係，值得做進一步的探討。

Susan[12]等提出腸促胰激素(Secretin)能否穿透BBB(blood brain barrier)進入大腦而產生療效之質疑，因尚未有人做過研究故不得而知。但製造腸促胰激素的安定劑Cysteine及Cysteine的代謝物Taurine，都能穿透BBB，其中樞神經系統和週邊神經系統的作用，有可能是注射腸促胰激素產生療效的原因。Cysteine對孩童的行為和免疫功能有相當影響一如具有興奮神經傳導的功能，此可能是注射腸促胰激素後，部分孩童躁動不安或少部分拉肚子的原因；也可能透過免疫催化對類嗎啡接受器(opioid receptors)的

作用，而對孩童有止痛和鎮靜的效果。Taurine具備對中樞神經和肌肉傳導的抑制功能，有可能是腸促胰激素能抗抽搐的原因，及促進自閉症患者未成熟大腦的突觸形成和電傳穩定(synaptogenesis and electrical stability)的背後因素。另外，對嬰兒飲食補充Taurine，可以促進小腸吸收脂肪，減少脂肪痢，這可能是注射腸促胰激素後，與消化系統的改善有關[12]。

總結來說，自閉孩童每週症狀好壞的波動性很大，使得評估療效很困難。但腸促胰激素對自閉症狀還是有輕度到中度的明顯效果。腸促胰激素療效的機轉，最可能是透過免疫力的改善、血清素的變正常、和或製造腸促胰激素安定劑Cysteine及其代謝物Taurine所帶來的療效。本研究指出值得進一步探討腸促胰激素的長期療效和其機轉。

參考文獻

1. Beck V, Beck G, Rimland B : Unlocking the potential of secretin. Autism Research Institute, San Diego 1998.
2. Horvath K, Stefanatos G, Sokolski KN : Improved social and language skills after secretin administration in patients with autistic spectrum disorders. J Assoc Acad Minor Phys 1998; 9: 9-15.
3. Rimland B : Secretin reduce autistic symptom. Autism research review international. Autism Research Institute, San Diego 1999; 12:1-2.
4. Baker S: Defeat autism now! (DANI!) conference. Autism Research Institute, San Diego.1998.
5. Baker S: Secretin effect in autism. [Http://webu8106.ntx.net/info/autism/Secretin.htm](http://webu8106.ntx.net/info/autism/Secretin.htm). 1998.
6. McShane K: Secretin in autism. [Http://autism-alabama.org/secretin2.htm](http://autism-alabama.org/secretin2.htm). 1999.
7. Sandler AD, Sutton K : A Double-blind, placebo-controlled study of synthetic human secretin in the treatment of autism and pervasive developmental disorder (PDD). N Eng J Med, 1999; 341:24.
8. Secretin package insert: Ferring Laboratories Inc, Suffern, N.Y. 1988.
9. Secrepan package insert: Eisai: Tokyo. 1997.
10. Aberrant behavior checklist manual: Slosson Educational Publication. N.Y. 1986.
11. Secretin Information: Autism Society of Alabama: [Http://autism-alabama.org/secretin.htm](http://autism-alabama.org/secretin.htm). 1999.
12. Susan L, Connors M, Dorothy E Crowell: Secretin and autism: The role of cysteine. [Http://home.pacbell.net/mken/cysteine.html](http://home.pacbell.net/mken/cysteine.html). 1999.



Double Blind Crossover Study of Secretin/Secrepan Treatment for Children with Autistic Symptoms

Shin-Siung Jung, Peter Chuan-Hsong Kao¹, Yueh-Chieng Lee²

Springtide Foundation of Taipei City, Taipei, Taiwan; Autism Society of Taiwan¹, Taipei, Taiwan; Chin-Hwa Elementary School of Taipei City², Taipei, Taiwan

ABSTRACT

Objective: A double blind crossover study of secretin/secrepan treatment for autistic children. **Materials and Methods:** Through the encouragement of the autism association, 58 autistic children participated this study. The children were matched into two teams according to sex, age, body weight, and language ability, then randomly assigned into experimental and placebo groups. The children in experimental group received secrepan 50cu intra-muscularly and those in the placebo group received an injection of normal saline 2 cc. Both were observed for six weeks and then crossovers for the second injection series, followed by further observation for another six weeks. Special attention was paid to allergic history and the management of allergic attack. Wilcoxon- Mann-Whitney and Chi-square tests were used for analyzing data and comparing both groups, and a Wilcoxon-signed ranks test was used for the pre-test and post-test analysis. **Results:** Overall assessment indicated a better efficacy for the experimental group, than for the controls ($p < 0.05$), in which the sum of a moderate improvement (20%) and a mild improvement (60%) denotes 80% effectiveness. Active improved symptoms include better language expression, better sleep pattern, better eye contact, and better socialization activity, which lasted for six to twelve weeks. Adverse side-effects of secrepan (31% of subjects) include emotional irritability, hyperactivity, and insomnia, although their frequency could not be differentiated from fluctuations in autistic symptoms. Severe fluctuation of autistic symptoms with weekly worsening and re-improved rate around 17%-20% was noted. No allergic reaction to the medication was observed in the short period. **Conclusion:** Secretin/Secrepan is helpful to autistic children, assisting around 80% with a mild to moderate improvement. This is still not an overall improvement or a cure for such autistic symptoms, but it is very helpful for parental management. (*Tzu Chi Med J* 2000; 12:173-181)

Key words: autism, secretin, secrepan

Received: May 1, 2000, Revised: June 28, 2000, Accepted: August 1, 2000

Address reprint requests and correspondence to: Dr. Shin-Siung Jung, Chun-En Clinic, 9, Ho Pen Road, Ton San Country, I Lan County, Taiwan

