

附錄一

## 罕見疾病醫療小檔案

### ◎脊髓小腦退化性動作協調障礙（Spinocerebellar Ataxias，俗稱小腦萎縮症）

顯性遺傳，神經系統退化疾病。

盛行率：在美國約為 1/10,000。一般在 35 ~ 50 歲之間發病，但亦有小孩子或老年發病的案例。

小腦是人體中樞神經系統中很重要的構造，小腦若有病變，通常會發生運動與平衡失調。患者無法很平順的完成一個動作，而執行一項動作的速度也會變慢。患者的肢體會搖搖晃晃，動作的精準度變差。

在臨床上表現得十分多樣化，而且在同一家族的患者可能呈現不同症狀之組合，不同之發病年齡和發病時間，使得此症的命名和分類至今依然非常困難。特定基因缺陷造成的脊髓小腦退化性動作協調障礙，有一些具有鑑別價值的症狀：

1. 身體會抖，動作變慢、精準度變差。走路步態不穩，容易跌倒，兩腳通常要張得開開的。
2. 眼球轉動異常。
3. 講話含糊不清、吞嚥困難。

臨床上的表現除了小腦退化外，有些患者會摻雜著其他神經系統的症狀。

雖然每一型有其特色，不過單靠臨床症狀去分類並不容易，正確的分類還是要靠基因的診斷，而國內已有數家醫學中心，可以作 SCA1 至 SCA12 的檢測與提供症狀前檢查，及產前遺傳診斷的服務。

到目前為止，已經確認有 22 個不同的致病基因和另外 10 個不同的基因位置。體染色體顯性的遺傳性脊髓小腦退化性動作協調障礙包括：第一型、第二型、第三型、第六型、第七型、第八型、第十型及第十二型，屬於晚發型漸進性神經退化性疾病的各亞型。

目前治療以支持性療法為主，有部分症狀可藉由藥物做部分控制，以減緩其惡化程度。隨著醫學進步，近年來對於此症患者有突破性的研究進展。對於其致病的機制，科學家們正積極投入研究，找出有效的治療方法。

### ◎多發性硬化症（Multiple Sclerosis，簡稱 MS）

病因不明，中樞神經系統疾病。

盛行率：在西方女性發生的比例約為男性的 2 倍，在臺灣女性發生的比例約為男性的 4～5 倍，目前在臺灣此症患者約有 1,000 人以上。

人體內神經細胞有許多樹枝狀的神經纖維，這些纖維就像錯縱複雜

的電線一般，在中樞神經系統中組織成綿密複雜的網路。在人體神經纖維的外面包裹著一層叫「髓鞘」的物質，髓鞘不僅像電線的塑膠皮一樣讓不同的電線不致短路，同時人體的髓鞘還可以加速神經訊號的傳導。當這些髓鞘被破壞後，神經訊號的傳導就會變慢甚至停止。此症為一中樞神經系統疾病，其病變位於腦部或脊髓。就是因為在中樞神經系統中產生大小不一的塊狀髓鞘脫失而產生症狀。

此症是一種多因素疾病，意味著不只一種原因與此疾病有關，許多因素必須恰巧遇在一起，才會導致此症的發生。好發於年青成人，一般多在 20 ~ 40 歲時易發作，兒童及老年人較少見。一般認為這是一種自體免疫疾病，也就是說人體免疫系統錯把髓鞘當成外來物質而加以破壞。個人體質或病毒都有可能促成這種免疫反應；到目前為止，醫學界還找不出那一種病毒可確定為此病的元凶。總之，其病因到目前為止仍是一個謎。

因為症狀是依病變位置而異，所以對此症患者而言，患者之間的症狀差異可能相差非常大，沒有兩個患者的症狀是一模一樣的，端視其所影響的神經組織而定，患者可能出現視力受損（視神經病變）、肢體無力、平衡失調、行動不便、麻木、感覺異常、口齒不清、暈眩、大小便機能失調等症狀，這些症狀因人而異，嚴重程度也不盡相同。

這些症狀可能會減輕或消失，消失後也可能再發作。是否會產生新的症狀或是產生新症狀的時機則無法加以預測。

雖然目前為止根治此症的藥物尚未被發現，但是仍有許多的治療方

法可以控制病情及疾病所帶來的後遺症。許多醫師也發現，抱持著樂觀態度的此症患者，比較能享受更豐富的生活，且更容易得到症狀上的改善。

### ◎遺傳性表皮分解性水皰症（Hereditary Epidermolysis Bullosa，俗稱泡泡龍）

體染色體顯性遺傳或隱性遺傳疾病，並非傳染性疾病！

盛行率：根據美國的統計，此症在新生兒之發生率為 1/50,000，但是在國內之發生率目前尚未有確切統計。

遺傳性表皮分解性水皰症又稱先天性水皰症、或先天性表皮鬆解症，是一群表現不同的水皰病所組成。其病因主要是負責維繫皮膚表皮與真皮附著的相關蛋白之基因產生突變所致，依組織病理學，利用電子顯微鏡檢查其水皰破裂位置（表皮內、表皮真皮接合處或真皮上層），則大略可將此疾病分為 3 大類：單純性、交界性及失養性，前兩者癒合後不會留疤痕，而後者之水皰在真皮內產生，所以會形成疤痕。這 3 大類又可以細分為 20 幾種亞型，其中有些類型症狀輕微，偶而會在摩擦部位起水皰，不過有些類型的症狀卻極為嚴重，在嬰兒期常因傷口感染或營養不良而致死。其中最嚴重且需要長期照顧的一型，當屬營養失養型。

此疾病是罕見的遺傳性疾病，並非傳染性疾病。患者往往一出生後皮膚就異常地脆弱，稍微地摩擦就會造成破皮，或在數小時內產生腫大的水皰或血皰。其中最嚴重的失養性，不只皮膚會起水皰、血皰，嚴重

者連口腔、舌頭、食道、腸胃等黏膜部位也可能會起水疱，造成阻塞進食或癩痕狹窄現象，這種情形往往會持續一輩子。長期下來，可能會導致貧血、營養不良、皮膚變形、肢體萎縮、關節攣縮甚至產生皮膚癌，最後面臨截肢的命運。不過患者除了皮膚缺損、肢體障礙外，其他方面的發展皆與正常人無異。

此症目前尚未有治癒的方法，患者需要依賴每日的換藥包紮以維持其皮膚的完整性，並避免感染和使用膠布，不過在良好的照顧下，患者通常可以有不錯的預後。

此類疾病的治療，牽涉非常廣泛，所以在照顧上也應由不同科別的醫師共同協助。除了皮膚科醫師，也需要耳鼻喉科醫師，針對喉嚨水疱阻塞呼吸或食道時的緊急處理、眼科醫師治療角膜潰瘍、復健科協助復健並避免肢體攣縮變形，製作輔具預防水疱發生、整形科醫師協助肢體重建、社會工作人員協助患者取得相關資源、心理醫師對於患者及其家人的心理輔導、營養師給予營養上的建議與監督、牙科醫師協助治療齙齒困擾。此外更需要政府相關機構給予醫療照顧及社會大眾的了解與關懷。

### ◎亨丁頓舞蹈症 (Huntington Disease)

顯性遺傳，神經系統退化疾病。

盛行率：在美國的統計大約為 1/10,000。

為一種家族顯性遺傳疾病，原因為基因突變或第 4 對染色體內

4p16.32 的位置上一段延伸著不穩定的 CAG 三核苷酸重複序列，此重複序列過度擴張，導致基因產物異常，造成腦部神經細胞持續退化，患者有不自主動作，隨著疾病惡化時會產生智能減退、身體僵硬等現象，而且顫抖抽搐之症狀日益嚴重。

這種退化會造成不能控制的運動，失去智能及情緒上的困擾，特別是影響到控制協調動作的神經節時。一般在 35 ~ 50 歲之間發病，不過也有小孩或老年發病的案例。比較顯著的病徵如下：

1. 行為方面：可能有退縮、暴躁、疑神疑鬼、變兇、或是出現幻覺的情形。最早可能會出現一些類似焦躁不安的動作、缺乏協調性及傾向步態不穩、肢體的抽動或臉部怪異的表情等。
2. 認知方面：思考、判斷及記憶等能力變差，日常生活中漸漸地不自主的動作會越來越多，這些晃動及擺動會出現在頭部、軀幹及四肢等部位。情況厲害的話，自然會影響到走路及平衡。走路搖搖晃晃的，看起來會像喝醉酒一般。
3. 情緒方面：可能出現沮喪、憂鬱、焦躁、易怒等不同的情況，患者的自殺率會較高。此外日常生活中一些需要專心及協調性的事物，如開車等，將變得無法勝任；說話及吞嚥功能的退化也是常見的。

到目前為止，沒有任何一種藥可以改變此病的病程，但憂鬱、焦躁、不隨意運動等則可用藥物來改善。

許多患者智能仍相當敏銳，應做語言治療增加其溝通能力。當患者

語言失調時，重複他說的話，可以幫助他知道是否被了解。很重要的一點是此症患者要在退化中保持健康，每天運動會使其生理及心理更健康，雖然患者的協調性不好，但還是要在協助下鼓勵走路，讓患者在安全的環境中多走路、持續緩和運動。食用食物時需切碎過濾，避免進食時因動作不協調而噎到。

通常患者不會因此病而致命，較多因疾病的併發症如中風或感染而過世；一般而言約發生在發病後的 15 ~ 25 年。對此症家族而言，由於患者大多數皆在成家立業、生兒育女之後才發病，往往對整個家族造成嚴重影響，因此遺傳諮詢工作就顯得特別重要。

### ◎裘馨氏肌肉萎縮症（Duchenne Muscular Dystrophy，簡稱 DMD）

性聯隱性遺傳，肌肉萎縮症的一種。

盛行率：此症在男性的發生率約為 1/3,500 ~ 5,000，女性的帶因率約為 1/1,000，國內目前尚未有確切的發生率統計。

裘馨氏肌肉萎縮症是因為細胞內的 X 染色體發生異常，漏失了一段 DMD 基因所致，DMD 基因會製造一種重要的肌肉蛋白 Dystrophin，Dystrophin 主要分佈在骨骼肌肉的細胞膜上，患者缺乏此一蛋白，造成肌纖維膜變得無力且脆弱，經年累月伸展後終於撕裂，最終使肌細胞死亡。患者的肌肉會隨著年齡的增長而逐漸退化消失，包括呼吸肌肉，在過去許多患者至疾病末期時，常因呼吸功能的減退，產生肺部併發症或

呼吸衰竭而導致死亡。

此症為 X 染色體性聯隱性遺傳，女性因為擁有 2 個 X 染色體能彼此互償，為不帶有症狀的帶因者，而男性只有一條 X 染色體，所以當遺傳到此一缺陷基因時，便會患病。女性帶因者的下一代若為男性，每一胎有 50% 的機率患病；下一代若為女生，則每一胎有 50% 的機率為帶因者，50% 的機率健康。此症也可能因偶發性新的突變所致。

初期病徵大約在 3 ~ 7 歲時，像鴨子般搖搖擺擺的步態、腰椎前凸、經常跌倒，從地板上站立和攀登樓梯時出現困難，隨著年齡增長，患者的肌肉病變和萎縮也變得愈來愈嚴重，到 12 ~ 13 歲時，患者便需倚靠輪椅出入。同時由於肌肉的不正常活動能力，其他關節也有不同程度的畸形變化，也會對患者的心肺功能引起一定的影響。患者的心臟肌肉也會因此病而引起變化，導致心肌病。嚴重的話可能發生心律不整，心臟衰竭等病狀。

目前最常使用於治療裘馨氏肌肉萎縮症的藥物為類固醇，類固醇雖可減少肌肉蛋白質的分解與延緩病程，但長期的使用卻會造成許多副作用，因此有許多替代藥物在研究中。此外，若患童在短時間內發生肢體關節攣縮與變形情形，應早期給予各種支架療法的協助，有助於生活品質的改善，其生命期也能因此而延長。

每天定時愉快地執行復健治療師教導的運動方法，持續地鍛鍊其肌肉耐力、活動關節或使用輔助用具，不僅能擴展其自由走動的時間與空間，亦改善患者生活品質，目前因呼吸道感染而致命的情形，已因醫學

的進步與患童家長們的合作而大為減低。

### ◎高雪氏症 (Gaucher's Disease)

體染色體隱性遺傳，脂肪代謝異常。

盛行率：目前台灣的盛行率不明；依據衛福部國健署的通報資料，至 2015 年 9 月止台灣有 30 名患者。

為一種少見的醣脂類儲積症，是因患者體內葡萄糖腦苷脂酵素基因的突變所引起的。此酵素主要負責將葡萄糖腦苷脂分解成較小的分子，而此區的突變則使得醣脂類大分子新陳代謝無法順利進行，葡萄糖腦苷脂會逐漸堆積在骨髓細胞及各器官，部份的個案還可能會堆積在腦部或神經系統，患者會有肝脾腫大、貧血、出血傾向及骨骼發育障礙等明顯症狀。

高雪氏症已有三個類型被確認。第一型和其他兩型有明顯區分，較為普遍，症狀因人而異，最主要為脾臟腫大，但通常不會感覺疼痛；其他症狀包括肝臟腫大、經常性的鼻血、身體上的瘀傷、骨頭酸痛、沒有精神等，並非每一個患者都有上述症狀，而這些症狀也可能會出現在任何併發症中；另外，第一型高雪氏症的孩子會比同年齡的孩子要矮小，並且青春期也會較晚發生。

第二型較不普遍，大約在出生後數個月內就會發病，並且會影響嬰兒的神經系統，造成腦部發展異常，並導致呼吸困難之問題，其病情嚴

重，大部份兩歲前即喪命。

第三型則發病較晚，其特徵在於是第一型和第二型的混合，這一型會侵犯患者的中樞神經系統，出現在幼年時期。症狀包括不規則的眼睛運動、中風、心智障礙等，病情延續較長期，一些青春期的病患也有活到三、四十歲的例子。

目前高雪氏症的治療，除骨髓移植外，第一型患者還可以使用「酵素取代療法」，利用基因工程合成出來的葡萄糖腦苷脂酶（Cerezyme®）來治療。另一種稱為 Zevesca®（Miglustat）的藥物，採口服方式，亦用於治療第一型患者，目前美國食品藥物管理局（FDA）通過的適應症只適用於無法接受酵素治療（ERT）的病患。而台灣則已將上述 2 種藥納入衛福部公告罕藥並獲得健保給付。

另外，關節置換術可減輕疼痛並改善關節活動範圍，進而改善患者的生活品質。由於，此症內臟與骨骼病變的問題可以考慮以幹細胞的移植來治療，已針對第二型及第三型的患者，進行基因治療的研究。

### ◎尿素循環代謝異常（Urea Cycle Disorders，俗稱高血氨症）

體染色體或性聯隱性遺傳。

盛行率：1/30,000 ~ 1/70,000

人體內的蛋白質代謝後，會產生一種毒性很高的「氨」，不過生命的奧妙處在於製造毒，也能排出毒，而「尿素循環系統」就是人體發展

出一套排氨的方法，共有六種酶參與其間。但是「高血氨症」患者因為遺傳基因的缺陷，造成尿素循環代謝異常，無法將蛋白質分解產生的廢物「氨」排出體外。

高血氨患者，出生時並無明顯異樣，不過開始進食餵奶後，便會有嘔吐、餵食困難、吸吮力變差，接著呼吸變得急促、顯得倦怠、有時會哭鬧不安、體溫不穩、肌肉張力增強或減弱，意識狀況逐漸惡化而至昏迷，常會出現痙攣。若不及時控制讓氨下降，會導致循環系統虛脫、呼吸窘迫、腎臟衰竭甚至死亡，有幸控制下來，往往會有神經系統障礙。

目前的治療，須靠食物與藥物雙管齊下。飲食上要嚴格限制攝取蛋白質類食物，另外需服用 Ucephan 或 Buphenyl 之降血氨藥，以避免血氨急遽上升。萬一患者血氨超過 300 單位時（微毫克 / 百毫升），則必須注射排氨藥物並洗腎，否則會導致腦部神經受損。

### ◎ 3- 氨基 -3- 甲基戊二酸血症 (3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaric Acidemia, 俗稱白胺酸代謝異常)

體染色體隱性遺傳，有機酸血症的一種。

盛行率：國人發生率不明，並無確切統計發生率，應不超過 10 例，而全世界僅 26 個案例。

為一種胺基酸代謝異常疾病，屬於有機酸血症的一種，由於患者體內缺乏分解白胺酸 (Leucine) 中間產物的酵素所導致。由於此酵素的缺

乏，在攝食蛋白質食物後，會導致患者體內有機酸不斷堆積而造成酸中毒、血氨值上升等現象。

臨床上表現差異性很大，可能在新生兒時期或兒童期發病，新生兒出生後會有持續性嘔吐、痙攣及昏睡等現象，並伴隨有嚴重低血糖、肝功能異常、肝腫大、高血氨、昏迷、血液及尿液中有機酸濃度不正常增加等現象，而導致生長發育遲緩及代謝性酸中毒。患者發病時可能出現持續性嘔吐、四肢無力、盜汗、手腳冰冷、臉色蒼白、抽筋、痙攣、暴躁易怒、昏睡及昏迷等症狀。

目前尚無治癒此症的方法，可以每日服用左旋肉鹼（L-Carnitine）的方式，以協助排除有害人體之有機酸，另補充綜合維他命也有輔助功能。此外，由於此症患者無法代謝白胺酸，而大多數肉類食品均富含白胺酸，因此個案需接受飲食控制以限制富含蛋白質之飲食的攝入，如：肉類、魚蝦類、家禽類、蛋類、奶類、起司、豆類、果仁類等都是被禁止食用的，一般的青菜與水果則較無限制。

新生兒時期的病童成長所需之蛋白質來源，主要由特殊奶粉提供，須依病童個別成長情形來隨時調整飲食組成。如果未及早診斷，並給予藥物治療與飲食控制，患者最後將因酸中毒與血氨過高而導致智障或死亡。

### ◎原發性肉鹼缺乏症合併 N- 乙醯穀胺酸合成酶活性低下 (Primary Carnitine Deficiency complicated with low N-Acetylglutamate Synthetase activity)

原發性肉鹼缺乏症及 N- 乙醯穀胺酸合成酶缺乏症 (N-Acetylglutamate Synthetase Deficiency, 簡稱 NAGS Deficiency) 皆為罕見的先天性代謝異常疾病，其兩個疾病有不同的致病機轉及治療方式。本書介紹的疾病為原發性肉鹼缺乏症合併 N- 乙醯穀胺酸合成酶活性低下，實為非常罕見之疾病。

原發性肉鹼缺乏症是一種體染色體隱性遺傳疾病，男女好發機率皆同，平均發病年紀為 2 歲 (1 ~ 7 歲皆有)。發生率方面，美國並無相關統計，日本則約為 1/40,000。此症的發生，係由於位於染色體上的基因缺陷，導致細胞膜上肉鹼運輸裝置功能異常，造成肉鹼無法正常運送至細胞內，肉鹼因而隨著尿液流失，使得體內肉鹼缺乏。而肉鹼的缺乏，導致脂肪酸進入粒線體的過程受阻，進而無法氧化脂肪酸來產生能量，也無法產生足夠的酮體作為大腦使用。

患者嬰兒時期可能出現禁食低酮體性低血糖昏迷、脂肪肝腫大、肝臟酵素升高及高血氨等症狀。2 ~ 4 歲以後的患童 (常發生於較大兒童) 通常會有漸進式的心肌病變，發病後若無治療，會迅速進展成心臟衰竭，甚至影響生命。另外，肌肉無力常容易合併心臟衰竭或只單獨發生肌肉無力的情形。至於肝臟方面症狀則不一定會出現。

在治療方面，定時口服肉鹼（Levo-Carnitine）為原發性肉鹼缺乏症的重要治療方法，必須遵從醫師指示使用，若隨意停藥會有致命的危機。在飲食方面並不需要特殊限制，但要避免飢餓，建議睡前可吃些生玉米粉，以免因整夜無進食導致清晨低血糖的情況。另外，原發性肉鹼缺乏症的患者會有輕微高血氨的症狀，部份研究指出，肉鹼運輸裝置的功能異常，會抑制尿素循環代謝中的基因表現，因而影響體內氨的排出。

尿素循環中有六個酵素負責將體內的氨代謝到尿液中而排氨。N- 乙醯穀胺酸合成酶的下游產物 N- 乙醯穀胺酸（NAG）則擔任催化尿素循環酵素胺基甲醯基磷酸酶的工作，使其活化後帶動尿素循環。若肝臟中 N- 乙醯穀胺酸合成酶功能異常，使得 NAG 合成不足，影響氨無法進入尿素循環代謝，而使氨堆積，造成高血氨。若無進行治療，將造成智力障礙及發展遲緩，甚或死亡。治療上以使用降血氨藥物及低蛋白飲食控制為主。

以此個案而言，N- 乙醯穀胺酸合成酶（NAGS）功能下降，使得原發性肉鹼缺乏症高血氨的情況更嚴重。不過 N- 乙醯穀胺酸合成酶（NAGS）功能下降的原因也可能是受到原發性肉鹼缺乏的抑制，也就是可視為原發性肉鹼缺乏的併發症之一。

附錄二

## 罕見疾病國際重要相關網站

- **National Organization for Rare Disorders**

<http://rarediseases.org/>

- **Genetic Alliance**

<http://www.geneticalliance.org/>

- **March of Dimes Birth Defect Foundation**

<http://www.marchofdimes.org/>

- **Eurordis-European Organization for Rare Diseases**

<http://www.eurordis.org/>

- **Genetic and Rare Conditions Site**

<http://www.kumc.edu/gec/support/>

- **香港黏多醣症暨罕有遺傳病互助小組**

<http://www.mps.org.hk/tc/index.html>