

# 出版序

此書是由本會委託台灣大學醫學院附設醫院基因醫學部編撰，將過去多年來所翻譯的中文疾病資料加以彙整集結而成，期盼能讓有需要的專業人士及社會大眾，多一本認識罕見疾病的中文參考書籍，並能夠在罕見疾病大眾教育的推廣上，盡棉薄之力。

由於罕見疾病種類眾多，目前全世界均尚未出現統一且完整的分類系統。為幫助讀者能更便捷地使用本書搜尋檢索疾病，本書係依據疾病之臨床症狀、好發之器官部位、及發病原因等特徵加以分類。於上冊分為7章80節，依據疾病成因、功能異常及病灶部位分為：胺基酸/有機酸代謝異常、先天性尿素循環代謝異常、其他代謝異常、心肺功能失調、消化系統失調、泌尿系統失調以及腦部或神經病變等七章。然而，若因分類不同或分類未周延之故，致使讀者未於預期的類別章節中找到該疾病之資料，敬請見諒，並建議嘗試於其他章節中尋找。

書中之資訊主要在提供讀者一個快速又便捷瞭解疾病的管道，或者是就醫的參考。因此，若您身邊有疑似患病、或是已確認罹病的家人，建議您仍要以主治醫師專業意見為主，此書之資訊僅做為參考之用。

為確保本書資訊之正確性以及增加本書之時效性，於出版前，再次將疾病介紹、診斷方法、治療方式、以及相關臨床試驗等新知加以更新，並經過研究團隊醫師群審校而成。但因醫學資訊日新月異，建議讀者同時參考相關原文資料或期刊，本書若有遺漏資訊，敬請包涵。

在此，再次感謝台大醫院基因醫學部的支持，以及所有參與此研究案及出版工作人員的努力。因為有多方投入，本書方能順利出版。

# 序

「罕見疾病」一詞，在政府、醫界及本會的努力之下，已漸漸為台灣民眾所熟悉。但是，國人對於罕見疾病的認識與瞭解仍嫌不足，這是由於罕見遺傳疾病本身的發生率極低、病患人數少，但疾病種類及症狀卻又極為複雜之故。尤其，目前市面上有關罕見疾病介紹的中文書籍十分缺乏，民眾所能接觸及認識罕見疾病的管道有限。因此，如何增加社會大眾，尤其是病友及家屬對罕見疾病的認識、掌握罕病基本特性、瞭解預防及治療的方法，一直是本會致力宣導的目標。

自2005年開始，本會以委託研究的方式與台大醫院基因醫學部合作，執行「罕見遺傳疾病資料庫與線上諮詢服務」計畫，該計畫除了擴充台大醫院所架設的「罕見疾病一點通」網站、持續開發罕見遺傳疾病資料庫、彙整相關遺傳疾病簡介，公佈於網站後，已成為罕病病友、家屬、民眾及相關工作人員認識罕見疾病的重要窗口。

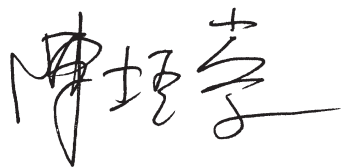
為了加強資訊傳播的速度，除了網站架設的持續深耕，從2008年開始，更將過去所蒐集之資料重新整理、統一格式，彙整成80篇介紹罕見疾病的文章，終於集結成這本「認識罕見疾病（I）」的專書，未來也將會陸續將其他病類彙編

成書。希望此系列專書可達到加強民眾對罕見疾病在醫學研究及發展上的正確認知、並降低因未知而帶來的不安與焦慮，成為協助罕病病友及家屬尋求正確就醫診治的方向指引。

本書的編排係依據所收錄的80種罕見遺傳疾病，盡量以淺顯易懂的文字，依照病因、發生率、遺傳模式、臨床症狀、診斷、治療、預後等項目一一地介紹疾病。在此，要感謝台灣大學醫學院附設醫院基因醫學部胡務亮主任的支持、以及負責翻譯、審稿、校稿的醫師群和相關工作人員等。有了他們所貢獻的心力與專業知識，這本介紹罕病的專書才得以出版，將大眾醫學教育一步步往前推進。期待本書的發行，能幫助許多人解開對罕病的不解之結，幫助病友們走向更開闊的人生。

財團法人罕見疾病基金會

董事長

A stylized handwritten signature in black ink, likely belonging to the Chairman mentioned in the text.

# 序

罕見疾病在台灣的定义為盛行率在萬分之一以下的疾病，但是目前大家談論之罕見疾病其發生率大多都遠低於萬分之一，甚至在台灣只有少數的個案報告。罕見疾病常常是遺傳疾病，而且在診斷與治療上都相當的複雜。過去大家對於這些疾病不甚了解，也不重視，使得患者在藥物、醫療、安養照護或生活上的需要常常未能獲得照顧，而成為社會中的弱勢族群。近年來，透過政府、罕見疾病基金會與醫界的齊心努力下，某些罕病如成骨不全症(玻璃娃娃)、黏多醣症(黏多醣寶寶)、龐貝氏症、遺傳性表皮分解性水皰症(泡泡龍)、以及苯酮尿症等，已漸漸較為人所熟知。但是，即便如此，罕病的推廣與衛教仍有很大的空間需要努力。

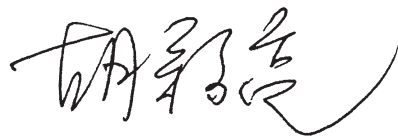
罕見疾病的種類繁多，致病原因複雜，一般的書籍少有記載。民眾如果需要相關的資料，大多只能在網路上面尋找；可是網路上的罕見疾病資訊，常常不完全、偏頗、甚至誤導；網路上英文的罕見疾病資訊相當豐富，卻不是民眾所能理解。因此幾年前台大醫院基因醫學部與罕病基金會開始合作架設罕見疾病網路中文資料庫。經由這一段時間的努力，網路資料庫上面的罕見疾病中文解說已經逐漸完善，民眾閱讀的頻率也相當的高。完整的中文罕見疾病解說，將讓面臨罕見疾病威脅的民眾，能立即接觸到完整、均衡的專業知識，減少其不必要之焦慮，

並且採取必要且適當的行動。

為了讓更多的民眾了解這些知識，比如不方便使用網路資訊者；同時讓有想要事先、或廣泛性了解罕見疾病相關知識者能有書可讀，罕見疾病基金會決定將資料庫之內容整理後集結出版。對此大家都非常的期待，在此也同時感謝所有貢獻於資料庫之同仁，並希望大家能持續奉獻於罕見疾病。

台大基因醫學部

主任

A stylized, handwritten signature in black ink, likely belonging to the principal mentioned in the text.

### 胺基酸/有機酸 代謝異常

|    |                               |       |
|----|-------------------------------|-------|
| 01 | 苯酮尿症 .....                    | 2-6   |
| 02 | 高胱胺酸尿症 .....                  | 7-10  |
| 03 | 遺傳性高酪胺酸血症 .....               | 11-15 |
| 04 | 高甲硫胺酸血症 .....                 | 16-18 |
| 05 | 楓糖漿尿症 .....                   | 19-23 |
| 06 | 非酮性高甘胺酸血症 .....               | 24-26 |
| 07 | 胱胺酸症 .....                    | 27-31 |
| 08 | 苯酮尿症- 四氫基喋呤缺乏症 .....          | 32-37 |
| 09 | 高離氨酸血症 .....                  | 38-40 |
| 10 | 組胺酸血症 .....                   | 41-43 |
| 11 | 甲基丙二酸血症 .....                 | 44-47 |
| 12 | 異戊酸血症 .....                   | 48-50 |
| 13 | 丙酸血症 .....                    | 51-54 |
| 14 | 戊二酸血症 第一型 .....               | 55-60 |
| 15 | 3-氫基-3-甲基戊二酸血症(白胺酸代謝異常) ..... | 61-63 |
| 16 | 多發性羧化酶缺乏症(多發性生物素酵素缺乏症) .....  | 64-67 |
| 17 | 高脯胺酸血症 .....                  | 68-70 |

## 第二章

### 先天性尿素循環代謝異常

|    |                     |       |
|----|---------------------|-------|
| 01 | 瓜胺酸血症 .....         | 72-76 |
| 02 | 鳥胺酸氨甲醯基轉移酶缺乏症 ..... | 77-81 |
| 03 | 乙醯穀胺酸合成酶缺乏症 .....   | 82-85 |
| 04 | 精胺丁二酸酵素缺乏症 .....    | 86-88 |

## 第三章

### 其他代謝異常

|    |                    |         |
|----|--------------------|---------|
| 01 | 肝醣儲積症 .....        | 90-96   |
| 02 | 黏多醣症 .....         | 97-102  |
| 03 | 高雪氏症 .....         | 103-106 |
| 04 | 法布瑞氏症 .....        | 107-109 |
| 05 | 尼曼匹克症 .....        | 110-114 |
| 06 | 短鏈脂肪酸去氫酵素缺乏症 ..... | 115-117 |
| 07 | 腎上腺腦白質失養症 .....    | 118-120 |



# 其他代謝異常

|    |                         |         |
|----|-------------------------|---------|
| 08 | 亞硫酸鹽氧化酶缺乏 .....         | 121-124 |
| 09 | 遺傳性果糖不耐症 .....          | 125-127 |
| 10 | 岩藻糖代謝異常（儲積症） .....      | 128-129 |
| 11 | 原發性肉鹼缺乏症 .....          | 130-133 |
| 12 | 異染性白質退化症 .....          | 134-137 |
| 13 | 粒線體疾病 .....             | 138-141 |
| 14 | 紫質症 .....               | 142-147 |
| 15 | 威爾森氏症 .....             | 148-153 |
| 16 | 持續性幼兒型胰島素過度分泌低血糖症 ..... | 154-157 |
| 17 | 半乳糖血症 .....             | 158-161 |
| 18 | 黏脂質症 .....              | 162-165 |
| 19 | 碳水化合物缺乏醣蛋白症候群 .....     | 166-171 |
| 20 | 先天性全身脂質營養不良症 .....      | 172-174 |
| 21 | 中鏈脂肪酸去氫酵素缺乏症 .....      | 175-178 |
| 22 | 丙酮酸鹽脫氫酵素缺乏症 .....       | 179-182 |
| 23 | 腦腱性黃瘤症 .....            | 183-187 |

## 第四章

### 心肺功能失調

- 01 原發性肺動脈高壓症 ..... 190-192
- 02 Alstrom氏症候群 ..... 193-197
- 03 特發性嬰兒動脈硬化 ..... 198-199
- 04 囊狀纖維化 ..... 200-203
- 05 Holt-Oram症候群 ..... 204-206
- 06 Andersen氏症候群 ..... 207-212

(心節律障礙暨週期性麻痺症候群；鉀離子通道病變疾病)

## 第五章

### 消化系統失調

- 01 先天性Cajal氏間質細胞增生合併腸道神經元發育異常 ..... 214-217

## 第六章

### 泌尿系統失調

|    |                     |         |
|----|---------------------|---------|
| 01 | 性聯遺傳低磷酸鹽佝僂症 .....   | 220-222 |
| 02 | Lowe氏症候群 .....      | 223-225 |
| 03 | 家族性低血鉀症週期性麻痹 .....  | 226-228 |
| 04 | 自體顯性遺傳之多囊性腎疾病 ..... | 229-231 |
| 05 | 巴特氏症候群 .....        | 232-234 |

## 第七章

### 腦部或神經病變

|    |                         |         |
|----|-------------------------|---------|
| 01 | 芳香族L-胺基酸類脫羧基酵素缺乏症 ..... | 236-239 |
| 02 | 毛毛樣腦血管疾病 .....          | 240-243 |
| 03 | 胼胝體發育不全症 .....          | 244-245 |
| 04 | 脊髓小腦退化性動作協調障礙 .....     | 246-249 |
| 05 | 亨汀頓舞蹈症 .....            | 250-253 |
| 06 | 結節性硬化症 .....            | 254-258 |
| 07 | 多發性硬化症 .....            | 259-261 |

# 腦部或神經病變

|    |                                |         |
|----|--------------------------------|---------|
| 08 | 趙葦格氏症 .....                    | 262-266 |
| 09 | 瑞特氏症 .....                     | 267-270 |
| 10 | 脊髓性肌肉萎縮症 .....                 | 271-275 |
| 11 | 緬克斯症候群 .....                   | 276-279 |
| 12 | 肌萎縮性側索硬化症(運動神經元疾病/漸凍人) .....   | 280-281 |
| 13 | 進行性神經性腓骨萎縮症 .....              | 282-284 |
| 14 | GM1/GM2神經節苷脂儲積症 .....          | 285-289 |
| 15 | 萊希－尼亨症候群 .....                 | 290-292 |
| 16 | 涎酸酵素缺乏症 .....                  | 293-296 |
| 17 | 先天性痛不敏感合併無汗症 .....             | 297-299 |
| 18 | 下視丘功能障礙症候群 .....               | 300-302 |
| 19 | Miller-Dieker症候群 .....         | 303-305 |
| 20 | 神經元蠟樣脂褐質儲積症 .....              | 306-310 |
| 21 | Wolfram症候群 .....               | 311-314 |
| 22 | 遺傳性痙攣性下身麻痺 .....               | 315-320 |
| 23 | Joubert氏症候群(家族性小腦蚓部發育不全) ..... | 321-323 |
| 24 | 甘迺迪氏症 .....                    | 324-326 |
|    | 病名索引 .....                     | 327-331 |

# 第一章 1

## 胺基酸/有機酸 代謝異常



## 一、病因學：

苯丙胺酸(Phenylalanine; Phe)為人體的必須胺基酸，平均在一般食物中佔蛋白質所含的胺基酸總量的5%左右。苯酮尿症(Phenylketonuria; PKU)患者即因苯丙胺酸代謝成酪胺酸(Tyrosine)的代謝路徑發生問題，導致苯丙胺酸在體內大量堆積，產生有毒的代謝產物，進而對腦部造成傷害。

目前已知調控此一代謝路徑最重要的兩個因子，分別為苯丙胺酸羥化酶(Phenylalanine hydroxylase; PAH)，及其輔酶四氫基喋呤(Tetrahydrobiopterin; BH4)，上述酵素或輔酶的缺乏，都會造成苯酮尿症的發生。

苯丙胺酸羥化酶(PAH)只存於肝臟中，為參與苯丙胺酸羥化反應的主要酵素，因位於第12對染色體長臂24.1位置(12q24.1)上的PAH基因發生缺陷所致，此一酵素功能缺乏，將導致PAH型，亦即俗稱的飲食型，或典型苯酮尿症。歐美的PKU患者約98-99%為此型，國內的PKU患者只有約70-80%的患者為此型。

而BH4輔酶缺乏，則會導致BH4型；亦即俗稱的藥物型，或非典型(異型)苯酮尿症。依文獻，國外約1~3%為此型，而在我國卻高達20%~30%左右(詳細介紹請見苯酮尿症-四氫基喋呤缺乏症; PKU BH4 Deficiency)。任一型患者若未早期治療，並嚴格控制血中苯丙胺酸濃度於治療範圍內，都將造成腦部傷害及嚴重的智力障礙。

## 二、發生率：

苯酮尿症的發生率在各種族之間各不相同；在愛爾蘭人約1/4,000-1/5,000，日本人約為1/100,000，而一般白人種族的發生率則約為1/10,000-1/20,000。

以我國國民健康局的公告，1984-2007年共篩檢5,521,267名新生兒，以此估算台灣地區的苯酮尿症的發生率約為1/31,371。

## 三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳疾病，表示父母親為各帶一個突變的基因，沒有臨床症狀的帶因者，但其下一代每一胎不分性別將有25%的機率罹患此症。

## 四、臨床症狀：

初生的嬰兒多無症狀，約在3-4個月左右症狀才會慢慢的出現。其症狀包括：發展遲緩、嬰兒性痙攣(約佔1/3)，甚至有些病童會出現嚴重嘔吐。漸漸的可能出現：皮膚毛髮的顏色變淡、溼疹(20~40%)、生長發育遲緩、頭圍較小，尿液及體汗有霉臭味等症狀。若等到此時才開始治療，往往腦部神經已造成無法彌補的傷害了。

年紀較大未經治療的患者，將會出現嚴重的智能障礙，有些患者會出現大發作型的抽筋(25%)，及行為上的障礙，如：過動、自殘、自閉、具攻擊破壞性等，甚至有的患者會有類似巴金森氏症的症狀出現。

## 五、診斷：

初生嬰兒多無症狀出現，約在出生3、4個月後，血中堆積過高的苯丙胺酸代謝出有毒產物後才慢慢出現症狀，但往往已造成不可逆的傷害。為了在發病前獲得正確的診斷與適當的治療，新生兒篩檢是早期發現的最好方法。

新生兒篩檢為測定濾紙血片檢體中苯丙胺酸(Phe)的含量，當濃度高於正常值應進一步複查，若有持續上升之現象，即應進行確認及鑑別診斷。

在進行新生兒期篩檢以檢測先天代謝異常疾病時，需注意個案是否已攝取了足夠的蛋白質(餵奶48小時以上)，以避免偽陰性的產生。

陽性個案可能因為肝功能不良，而造成暫時性的苯丙胺酸濃度上升，或是因為先天代謝苯丙胺酸的酵素缺乏而導致高苯丙胺酸血症(Hyperphenylalaninemia)，因此需要進一步確認診斷。

確認診斷除了小兒專科醫師的臨床評估之外，檢驗室的確認方法為分析血液及尿液中相關胺基酸的含量，並需配合進行其他相關分析以確認診斷。

區分PAH缺乏或BH4缺乏患者的方法包括：BH4口服負荷試驗(BH4 loading test)，尿液蝶呤(urine pterin)分析，腦脊髓液神經傳導物質(CSF neurotransmitter)分析，紅血球DHPR活性定量等分析。

BH4的口服負荷試驗是在口服BH4後，監測血液中苯丙胺酸的濃度是否下降，如果降幅超過30%，則表示個案對BH4的服用有反應(responsive)，但由於此試驗需每隔2小時抽血一次，因此須住院進行檢測為佳。



## 六、治療：

治療最好在出生2週內開始，最遲也不可超過2個月大，以免對智力造成傷害。PAH型苯酮尿症的治療方式，主要為採取限制食物中苯丙胺酸的低蛋白飲食控制；食物中含苯丙胺酸過多的食物：蛋、肉、魚、豆，甚至米、麵之攝取量皆需嚴格限制，以免過高的有害代謝物質影響到患童的學習發展。

此外需定期監測血液中苯丙胺酸濃度，並監測其營養狀況及生長發育情形，以確保個案攝取足夠的營養，並能達到理想的生長發育目標。

苯丙胺酸(Phe)為人體之必須胺基酸，對典型苯酮尿症病人而言，其攝取不可太多，但也不能不足。為補充其他人體所需的必需胺基酸，病患需補充不含苯丙胺酸的特殊奶粉，以維持身體的成長與運作，而國內已引進國外販售之低蛋白食品，可供患者有更多樣的食物選擇。

## 七、預後

愈早治療效果愈好，根據國外文獻報告，患者在1個月內治療，其平均智商為95，1-2個月大才治療之患者，平均智商為85；而晚期接受治療或未治療者，其平均智商為53-45。PAH缺乏型的患者若於新生兒期開始良好的飲食控制，則智商與正常人無異，且生長發育上完全不受影響。BH4缺乏型的患者也建議需於新生兒期開始接受補充中樞神經傳導先驅物質的治療。

根據台大醫院的治療經驗，經新生兒篩檢出來的個案，開始飲食治療的時間平均為46天(17~127天)，追蹤到6歲時，他們的平均智商為98，語文平均智商為

92，發展平均智商為104(Chien, et al., 2004)，並沒有發展遲緩的問題。使用串聯質譜儀分析之後，更大幅縮短診斷所需要的時間，平均治療時間縮短為21天(12~30天)(Huang, et al., 2006)，而且可以偵測出較輕型的患者而加以治療。

在臨床上這類病人必需終生飲食控制，早年針對許多控制到6歲後便放鬆治療控制的病人，後來證實往往易發生情緒不穩定及身心失調的症狀。而針對反抗時期的青少年，若因從眾心理而放棄飲食治療，則會造成許多行為上的偏差、暴躁等現象。尤其生育期之女性苯酮尿症患者，更應嚴格控制其血中Phe濃度，以免指數過高而生出先天性畸形兒。一般來說控制的愈嚴格，追蹤愈密集，病患的發展狀況通常也愈良好。

### 參考資料

- Phenylalanine hydroxylase deficiency: intelligence of patients after early dietary treatment. Chien YH, Chiang SC, Huang A, Lin JM, Chiu YN, Chou SP, Wang TR, Hwu WL. Acta Paediatr Taiwan. 2004 Nov-Dec;45(6):320-3.
- Tandem mass neonatal screening in Taiwan--report from one center. Huang HP, Chu KL, Chien YH, Wei ML, Wu ST, Wang SF, Hwu WL. J Formos Med Assoc. 2006 Nov;105(11):882-6.

### 一、病因學：

人體所攝取的蛋白質中含有0.3%到5%的甲硫氨酸(Methionine)，而部分的甲硫氨酸作為我們身體蛋白質的合成，而大部分的甲硫氨酸則是經由硫化作用(MAT)形成S-adenosylmethionine，最後再轉成高半胱氨酸(Homocysteine)，在形成高半胱氨酸後，將經由四種方式進行代謝；其中兩種方式是在甲基化過程形成甲硫氨酸(Met)，第三種是氧化形成高胱氨酸(Homocystine)，第四種方式則是藉胱硫醚合成酶(Cystathionine- $\beta$ -synthase; 簡稱CBS)代謝成半胱氨酸(Cysteine)。

發生高胱氨酸尿症的最多數原因為CBS酵素的功能不足，造成高半胱氨酸(Homocysteine)無法順利合成胱氨酸(Cystine; Cys)，造成體內甲硫氨酸(Methionine; Met)、高胱氨酸(Homocystine; Hcy)、高半胱氨酸及複合雙硫化合物(Mix disulfide)等異常代謝產物的堆積。

患者尿液常可檢測出過量的高胱氨酸，如未及早治療，將造成智能不足，骨骼、眼球水晶體及血栓等病變。

### 二、發生率：

此症在歐美白人的發生率約為1/200,000，臺灣地區的發生率更低；在臺灣地區典型高胱氨酸尿症的發生率約為1/500,000或更低。

### 三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳疾病，表示父母親為各帶一個突變的基因，但沒有臨床症狀的帶因者，但其下一代每一胎不分性別將有25%的機率罹患此症。

### 四、臨床症狀：

患者常發生眼睛（水晶體）及骨骼，腦部及血管等器官的病變。

| 影響的組織                   | 臨床症狀                                                                                                                                        |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 水晶體脫垂<br>Ectopic lentis | 通常在患者10歲左右時會出現，也會伴隨其他的眼睛症狀，包括近視、青光眼、白內障或視網膜剝離。                                                                                              |
| 骨骼病變                    | 骨骼細長，身材通常顯得瘦高，此外常發生蜘蛛狀指(趾)，可能有雞胸或凹胸、腳部變形、骨質疏鬆及脊椎壓迫性骨折等。                                                                                     |
| 腦部傷害                    | 常導致輕度到中度的智能障礙，約有1/5的患者會有抽筋的現象。                                                                                                              |
| 血管病變                    | <p>患者會在相當年幼時即發生栓塞性動脈疾病，甚至在嬰兒期即有血管栓塞的現象。若未經治療在30歲之前，一半以上的患者會有血管栓塞的問題發生。</p> <p>血管栓塞可能會造成腦部或心臟的缺血，甚至引起死亡；周邊的血管也會有相同的變化，而智能障礙或許也是血管病變所引起的。</p> |

## 五、診斷：

目前國內將「Tandem Mass串聯質譜儀」的技術應用於「新生兒篩檢」上，當濾紙血片檢體中甲硫氨酸的含量濃度偏高時，即應進一步接受複查。若甲硫氨酸濃度有持續上升之現象，即應進行確認診斷。

在確認診斷上，除小兒專科醫師的臨床評估之外，實驗室の確認方法為分析血液及尿液中相關胺基酸的含量；其血中高胱氨酸濃度會升高，尿中會出現高胱氨酸。

## 六、治療：

部分高胱氨酸尿症患者，在服用高劑量的維生素B6(VitB6)之後，血中的甲硫氨酸及尿中高胱氨酸會降低。另有研究指出口服甜菜鹼(Betain)可將高胱氨酸轉變成甲硫氨酸。如果患者對維生素B6沒有反應，在治療上則需採飲食控制，以嚴格限制甲硫氨酸的攝取。依對維生素B6有無反應，不同的治療方式如下：

### (一) 對維生素B6有反應

維生素B6為CBS酵素之輔酶，對於CBS酵素輕微缺乏者，補充適量維生素B6可使其發揮功能，以降低血中的甲硫氨酸及尿中的高胱氨酸濃度，在CBS酵素異常的患者中有13%對Vit B6有效。

嘗試給予維生素B6治療，在新生兒及小小孩在以低甲硫氨酸飲食限制之前，應該嘗試每天給予25-100mg維生素B6，持續4週。而在大小孩與大人則每天給予1g。而一旦血液中的甲硫氨酸和高胱氨酸降低時，則要逐漸降低維生素B6 服用的

量，因長期服用過量會造成週邊神經的問題。

通常以口服維生素B6合併維生素B12；甜菜鹼(Betaine)之補充對降低飯後血液中高胱胺酸濃度也有幫助；如果因甲基化過程中葉酸(folate)消耗過多也需補充葉酸(folic acid)。

## （二）對維生素B6 沒有反應

若患者服用維生素B6之劑量加到每天1000mg時仍無反應時，應開始採低甲硫胺酸的飲食控制治療，以維持血液中甲硫胺酸的適合濃度；並應配合低甲硫胺酸之特殊奶粉以補充身體必須胺基酸，維持正常的生長及生理功能。再者需補充胱胺酸(L-Cysteine)及甜菜鹼(Betaine)。

## 七、預後：

在長期治療上，患者應定期監測血液中的甲硫胺酸，以及尿中高胱胺酸的濃度，以維持理想的數值濃度，達到理想的生長發育目標，此外應定期會診眼科及心血管等科，以預防眼睛症狀的惡化，及避免血栓栓塞、腸胃病、出血傾向及胰臟炎等症的發生。

一般來說，對維生素B6沒有反應的飲食控制型患者，預後通常較不理想，但若能早期發現早期治療，則較能避免智力的嚴重損傷，但眼睛的病變通常難以避免，而患者控制得愈嚴謹，所造成的後遺症也將愈輕微。

## 一、病因學：

酪胺酸(Tyrosine)是人體一種非必須胺基酸，主要來自於飲食攝入及苯丙胺酸(Phenylalanine)代謝。造成血漿中酪胺酸升高的原因可能來自於數種疾病，包括：新生兒的暫時性酪胺酸血症(Transient Tyrosinemia of the Newborn; TTN)、遺傳性酪胺酸血症第一型(Hereditary Tyrosinemia I)、酪胺酸血症第二型(Tyrosinemia II; 又稱為Richner-Hanhart Syndrome)及酪胺酸血症第三型(Tyrosinemia III)。

新生兒的暫時性酪胺酸血症是由於代謝酪胺酸的酵素尚未成熟所致，多半發生在早產兒身上，會隨著酵素的成熟而獲得改善，不會有後遺症。酪胺酸血症第一型與第二型在臨床上完全不同，第一型的患者主要有肝腎方面的病變；第二型的患者會有腳趾、手掌、腳底過度角質化的情況，也會有智力問題。

酪胺酸血症第一型主要是因為延胡索醯乙醯乙酸水解酵素(Fumarylacetoacetate hydrolyase, FAH)的缺乏所造成。目前已知FAH基因位於人體第15對染色體的長臂上(15q23-q25)，目前對病患肝細胞的DNA序列進行定序分析發現，有34個基因突變點與FAH的缺乏有關。

FAH的缺乏將造成酪胺酸的代謝受阻，導致延胡索醯乙醯乙酸(Fumarylacetoacetate)的堆積，無法轉變成延胡索酸(Fumarate)和乙醯乙酸(Acetoacetate)。大量堆積的延胡索醯乙醯乙酸轉變成琥珀醯丙酮(Succinylacetone; SA)，存在於

病患的血漿及尿液中。累積的SA造成肝臟傷害；也會抑制 $\omega$ -aminolevulinic acid( $\omega$ -ALA)hydrolase的作用，而導致類似急性紫質症(Acute Intermittent Porphyria)的神經症狀。

## 二、發生率：

酪胺酸血症在美洲與歐洲的發生率為1/100,000~1/120,000。加拿大魁北克省及挪威、芬蘭的發生率更高，魁北克最高的發生率為1/1,864，挪威及芬蘭為1/60,000。

## 三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳疾病，表示父母親為各帶一個突變的基因，但沒有臨床症狀的帶因者，但其下一代每一胎不分性別將有25%的機率罹患此症。

## 四、臨床症狀：

### （一）急性酪胺酸血症：

這種情況的嬰兒會有一種進行快速且猛爆性的病程，若不及時治療，患者將會迅速死亡。通常在出生後幾週至6個月大的時候發作，患者常有食慾不振、嘔吐、腹瀉、腹脹及低血糖黃疸及腹水等病徵，身上有類似甘藍菜的味道；並會造成生長遲緩、焦慮不安、發燒及肝腫大的現象，同時會有黑便、吐血、血尿和淤血等溶血的表現，接著會造成腎小管功能失調(renal tubular dysfunction)，次發性佝僂症(rickets)、肝脾腫大等症狀。有些病患會有神經方面的疾病及低張力的現



象。這些神經方面的疾病可能伴隨著更嚴重的併發症，例如有時會有類似急性間歇性紫質沉積症(Acute Intermittent Porphyria)之症狀發生、神經末梢病變所造成的肌肉無力症和高血壓。隨著病情的加劇，黃疸、水腫、腹部積水、嗜睡、昏迷、肝衰竭、甚至死亡等現象都會發生。

## (二) 慢性酪胺酸血症：

症狀與急性酪胺酸血症相仿，症狀與發病時間較晚，大多數患者在1歲之後才發病。佝僂症、肝腎障礙、高血壓、神經系統障礙為臨床症狀，通常可能於10歲左右發現肝癌。

## 五、診斷：

### (一) 血液檢測：

目前最具公信力的酪胺酸血症檢驗法是定量血液及尿液中的SA及其前趨物的濃度。這個方式雖然敏銳，但仍有少部分病患的SA濃度偏低，此時，就要以檢測培養細胞的FAH活性來作為診斷的輔助。受到基因多變性的影響，一個健康個體的培養細胞也可能出現FAH低活性的現象。同樣地，患者的肝臟檢體也可能因為細胞培養時出現基因回復(reversed)的情形，以致於獲得了高活性FAH的假象。因此，FAH酵素活性檢測法僅能作為診斷時的參考，而不能作為診斷的唯一依據。

### (二) 產前檢查：

如已知前一胎或父母雙方酪胺酸血症的基因突變點，可於孕婦懷孕14~18週

抽孕婦的羊水細胞（羊膜穿刺），進行基因突變點的分析。亦可檢測羊水中SA的濃度，看是否過高。此外可採孕婦的絨毛膜或抽取羊水，以檢測細胞內FAH的活性。

## 六、治療：

### （一）飲食治療：

患者可採低蛋白飲食，及搭配無苯丙胺酸和酪胺酸的特殊奶粉進行飲食控制治療，以限制這兩個胺基酸的攝取量，並滿足生長所需。藉由飲食控制，因腎小管功能障礙所產生的病徵，幾乎可以完全回復正常。但肝臟的疾病與惡性瘤的產生則無法藉此來獲得治療與預防，因此當肝臟嚴重受損或腫瘤產生時，仍須靠其他如肝臟移植等方式來改善病況。

### （二）肝臟移植：

當移植的肝臟發揮功能，病患的酵素缺失現象就會獲得改善，長久的效果比單純以飲食控制來得好。肝臟移植之後可以正常的飲食，不需要特別限制。不過患者尿液中仍檢測的出SA，應是腎臟所引起的。肝臟移植後對於腎臟的長時間預後情況仍不清楚。

### （三）Nitisinone (ortadin®)治療：

2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl-1,3-cyclohexanedione(NTBC)可以阻止  $\rho$ -羥基苯丙酮酸( $\rho$ -Hydroxyphenylpyruvate)轉變成黑尿酸(Homogentisate)，減少SA的產

生。研究顯示可以改善臨床症狀及生化上的異常。由於酪胺酸的濃度會因為NTBC的使用而增加，因此，飲食的控制仍是必須的。

目前Nitisinone已獲得健保給付，用於治療酪胺酸血症第一型的患者。

## 七、預後：

對於急性發病的病患而言，支持性的處理是必要的。病患通常缺乏鉀離子與磷酸鹽，因此，需要適時適量的補充。此外，凝血因子、鈣離子、白蛋白、磷酸鹽、電解質和酸鹼的平衡都需要受到嚴密的監控與矯正。當病患處於急性發作的情況下，酪胺酸與苯丙胺酸的攝取量就必須盡量降低到最少。增加維他命D可用來治療佝僂症；病患如有感染，需要馬上控制感染並加以處理。

### 一、病因學：

此症為一先天性胺基酸代謝異常疾病，因基因突變造成將甲硫胺酸(Methionine)轉化成S-腺苷甲硫胺酸(S-Adenosylmethionine；簡稱AdoMet)所需的MAT酵素(Methionine Adenosyltransferase)功能缺乏，而導致血液中的甲硫胺酸堆積並升高。

而此種甲硫胺酸升高，並非因為高胱胺酸尿症(Homocystinuria)、酪胺酸血症第一型(Tyrosinemia)及肝臟疾病引起的，卻仍然持續出現高甲硫胺酸現象的病症，所以被定義為高甲硫胺酸血症，又稱為MAT缺乏症。

### 二、發生率：

此症為我國公告罕見疾病，據估發生率應為1/10,000以下。

### 三、遺傳模式：

目前在台灣，通常是因為MAT酵素缺乏所引起，可以為體染色體顯性遺傳或體染色體隱性遺傳。根據Mudd et al. (1995)針對30名個案的研究發現，除了1位個案疑為體染色體顯性遺傳模式外，絕大多數是為體染色體隱性遺傳模式。

### 四、臨床症狀：

大部分的患者的MAT酵素還有些許殘餘的功能，酵素活性只是部分不活化，

所以多屬於良性，一般而言沒有明顯之症狀。但也有文獻報告少部分的患者被發現有肌肉低張力、心智遲緩及遲發性的神經脫髓鞘(delayed demyelination)等神經學的症狀，則是因為屬於MAT完全缺乏者。

## 五、診斷：

新生兒篩檢方法是測定濾紙血片檢體中甲硫胺酸的含量，當濃度高於正常值時應進一步複查，甲硫胺酸濃度若有持續上升之現象，即應進行確認診斷。

陽性個案可能因為肝功能不良而造成暫時性的甲硫胺酸濃度上升，或是由於先天代謝甲硫胺酸的酵素缺乏而導致高甲硫胺酸血症(Hypermethioninemia)或高胱胺酸尿症(Homocystinuria)，因此需要進一步確認診斷。

如果新生兒篩檢方法是利用「Tandem Mass串聯質譜儀」分析技術測定，是一種全定量法，則甲硫胺酸濃度上升幾乎不會有偽陽性的情形。確認診斷除了小兒專科醫師的臨床評估之外，檢驗室的確認方法為分析血液及尿液中相關胺基酸的含量，必要時可測定表皮細胞中「胱硫醚合成酵素」的活性以確認診斷。

此症與高胱胺酸尿症的區分，是在於此症患者之血中高胱胺酸濃度並無升高，尿中也不會出現高胱胺酸。

## 六、治療：

目前對於嚴重之患者，仍建議以低甲硫胺酸飲食進行控制治療，以維持血液中的甲硫胺酸在適合的濃度，並定期監測生長發育、智力發展，及血中甲硫胺酸

濃度，以了解飲食控制的療效。

## 七、預後：

台大醫院新生兒篩檢中心的經驗為12年間篩檢了1,701,591個新生兒，其中確認為高甲硫酸血症的患兒共16人(發生率為1/106,349)，高胱胺酸尿症患者有1人。經由新生兒篩檢，開始飲食治療的時間平均為42天(23~82天)，追蹤到6歲時，他們的平均智商為96，語文平均智商為90，發展平均智商為98，並沒有發展遲緩的問題。

## 參考資料

• Isolated persistent hypermethioninemia. Mudd SH, Levy HL, Tangerman A, Boujet C, Buist N, Davidson-Mundt A, Hudgins L, Oyanagi K, Nagao M, Wilson WG. Am J Hum Genet. 1995 Oct;57(4):882-92.

### 一、病因學：

一種體染色體隱性遺傳的胺基酸代謝異常疾病。主要是由於粒線體中「支鏈酮酸去氫酵素」(Branched chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase; BCKD)的功能發生障礙，而造成白胺酸(Leucine)、異白胺酸(Isoleucine)及纈胺酸(Valine)等支鏈胺基酸(Branched chain amino acid; BCAA)的堆積，這些堆積在人體內會造成毒性，尤其對腦細胞的傷害最可怕，常常是無法補救的。

患者血中白胺酸濃度往往增加20~40倍，異白胺酸與纈胺酸濃度則約增加5~10倍。

### 二、發生率：

歐洲白人發生率約為1/120,000，美國為1/250,000。國內發生率不明，在臨床上發現數名皆為典型的患者，大多為南部山地原住民，而近親結婚者可能有較高的發生率。依據衛生署國民健康局的通報資料顯示，迄2009年3月止國內約有27位患者。

### 三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳疾病，表示父母親為各帶一個突變的基因，沒有臨床症狀的帶因者，但其下一代每一胎不分性別將有25%的機率罹患此症。

#### 四、臨床症狀：

一般症狀：慵懶、餵食減少、體重增加遲緩、肌張力增加或減少、嘔吐、哭聲頻率高、抽搐、含楓糖漿味的尿，臨床上可分為以下類型：

- (一) **典型 (Classic)**：此型最為常見。酵素活性為正常的0~2%；大約在出生後3~7天即出現異常症狀，如食慾降低及煩躁不安等；若未能及時治療，則會開始嘔吐、全身肌肉緊張或肌無力、代謝性酸中毒、昏迷、抽搐而致死亡；此類病人需嚴格限制飲食，台灣臨床上之發現多為典型的病患。
- (二) **中間型 (Intermediate)**：酵素活性為正常的3~8%；在生病或禁食的時候很容易表現典型的症狀；治療如同典型。
- (三) **間歇型 (Intermittent)**：酵素活性約為正常的8~15%；通常一直到1~2歲時才有第一次的發病。往往起因於長時間禁食或大量蛋白質攝取時，才有症狀出現；發病時，尿中楓糖漿的味道會變明顯。病程嚴重時亦會有代謝性酸中毒、昏迷等症狀。
- (四) **維生素B1反應型**：有部份病患對服用維生素B1(VitB1 thiamine)有反應，在服用維生素B1後，血中白胺酸、異白胺酸及酮胺酸濃度會降低，此種病患的症狀也較典型為輕，發病較晚；若未治療會因為反覆神經傷害而運動失調，造成神經運動性遲緩的現象；中度限制蛋白質即可。
- (五) **E3缺乏型**：因E3同時為下列三種酵素之一部分：BCKAD, pyruvate dehydrog-



enase,  $\alpha$ -ketoglutarate dehydrogenase complexes，因此當E3缺乏時會同時合併這三個酵素代謝路徑發生異常。故臨床上「E3缺乏型」的患者比典型的楓糖漿尿症更為嚴重。

## 五、診斷：

目前的新生兒篩檢法中的串聯質譜儀，可以分析血片中白胺酸(Leucine)與異白胺酸(Isoleucine)的量，當白胺酸及異白胺酸的量高正常值時應進一步複查。

實驗室の確認方法，為分析血液中相關胺基酸的含量，及尿液中相關胺基酸衍生的異常有機酸含量，或直接測定表皮細胞或白血球中「支鏈酮酸去氫酵素」(BCKD)的活性；因BCKD存在於人體的纖維母細胞中，下一胎於產前可利用羊膜穿刺術採集，並培養羊水細胞，或做絨毛膜取樣採集絨毛細胞，直接定量酵素的活性。

## 六、治療：

不治療的患者預後會很差，通常是因急性代謝失衡造成中央經天幕疝脫(central transtentorial herniation)而過世。新生兒篩檢早期發現早期治療可以改善病人的預後，甚至使神經發育正常。

### (一) 急性期：

1. 改善急性酸中毒現象，使體內pH值恢復正常。
2. 當疾病進展至無法承受蛋白質時，應限制飲食內蛋白質之攝取。

3. 經由靜脈注射給予高能量的液體，以預防脫水同時提供足夠的能量，避免體內蛋白質進一步被分解。
4. 週期性的透析，能使體內高濃度的胺基酸被移除。
5. 針對此症患者的特殊飲食計劃，應及時且迅速的建立。

## （二）長期的飲食治療：

此症的飲食需終生嚴格控制，若不飲食控制，所產生的有機酸將通過大腦造成腦細胞損傷。應定期監測血中支鏈胺基酸與尿中酮酸，過多與不足都會造成影響。MSUD DIET POWDER, Ketonex-1, Ketonex-2 均為不含支鏈胺基酸的特殊奶粉，在服用此特殊奶粉過程中需適時補充胺基酸。學齡後的患童可自行購買進口之特殊低蛋白食品，以增加食物的種類與口味。

## 七、預後：

愈早期診斷愈好，最好在出生後一星期內診斷出來，此外需有賴於長期良好的飲食控制，應與營養師密切合作，並學習特殊飲食配方的調配。

一旦飲食治療中斷或停止，神經系統的損傷就會隨之產生而威脅生命。儘管有飲食方面的控制，當面臨壓力情況時突然的發作可能會導致酸中毒或死亡；在嚴格的飲食治療下，患童也有可能健康的成長，並能夠順利地進入學校就讀。

遭遇生病或需進行重大手術時，需避免代謝危機的發生，患童若有狀況不佳

或無法進食時，則需帶其至醫院求診。

定時評估生長與發育，必要時需接受早期療育。父母親欲懷下一胎前應接受遺傳諮詢。

### 一、病因學：

高甘胺酸血症是指血中甘胺酸(Glycine)濃度過高，並可分為非酮性及酮性兩種類型：

(一) 非酮性高甘胺酸血症是甘胺酸分裂系統(Glycine cleavage system; GCS)缺損所造成的甘胺酸退化，患者常在新生兒期發病，並發生嚴重的神經學症狀。

(二) 酮性高甘胺酸血症(Ketotic Hyperglycinemia)則是由於有機酸症，而導致酮酸中毒及高甘胺酸血症，最致命的症狀常為酮酸中毒，通常也是發生在新生兒時期。

### 二、發生率：

在芬蘭北部，其發生率約為1/12,000。目前此症已列為我國公告罕見疾病，據估台灣地區的發生率應為1/10,000以下。

### 三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳疾病，表示父母親為各帶一個突變的基因，但沒有臨床症狀的帶因者，但其下一代每一胎不分性別將有25%的機率罹患此症。

#### 四、臨床症狀：

非酮性高甘胺酸血症以臨床表徵可分為兩型：新生兒型(neonatal type)及晚發型(late-onset type)。

(一) **新生兒型**：較為常見，多數個案在出生時很正常，但通常在48小時內，即會出現神經學症狀且迅速惡化；包括：肌肉張力低、摩洛反應偏低(depressed Moro response)、癲癇、窒息、嗜睡或昏迷。

大部分的個案在幾星期內死亡，過了這段時間仍存活者，則有嚴重心智運動發展遲緩。此外也可能發作各類型的癲癇；從肌陣攣性癲癇，至大發作性的癲癇等都可能發生，而新生兒打嗝的情形也很常發生。

(二) **晚發型**：在新生兒時期不會有異常症狀，之後則會慢慢發展出各種不同程度之神經學症狀，其發病年齡從嬰兒期到青春期的都有可能發生。

#### 五、診斷：

在實驗室檢查上，可進行血液胺基酸及尿液有機酸分析；此症患者血中及腦脊髓液中的甘胺酸會異常上升，而血液酸鹼度及尿液有機酸的檢查結果通常正常。再者為比較腦脊髓液及血漿中甘胺酸的濃度，以便與酮性高甘胺酸血症做一辨別診斷。並可做肝臟切片檢查，以進行酵素分析。

此外可經分子生物技術，進行突變點的基因檢測。若能檢測出患者的突變點，那下胎懷孕時，可以基因檢測進行產前診斷。若未找到患者的突變點，則難

以經基因檢測進行產前診斷；不過甘胺酸分解系統存在於胎盤的絨毛中，因此可接受絨毛膜採樣，以進行相關分析。

## 六、治療：

目前可以罕見疾病藥物Sodium Benzoate及 Dextromethorphan予以治療。

Sodium Benzoate為降低甘胺酸濃度的特殊藥物，但在過去的治療經驗中，使用Sodium Benzoate後，雖然血液甘胺酸值可以恢復到正常，但是腦脊髓液中甘胺酸值極少下降到正常範圍之內。

Dextromethorphan一般用來止咳，但在這些病患，使用高劑量的Dextromethorphan可以有效降低肌張力，並減緩抽筋痙攣的現象。另外，多數患者在新生兒期之後，都有頑固性痙攣的現象，可能需要同時使用數種抗癲癇藥物。

## 七、預後：

目前對新生兒非酮性高甘胺酸血症的治療，雖然有Sodium Benzoate及Dextromethorphan等特效藥，但是治療的成果仍無法令人滿意。即使早期治療，也無法挽救腦神經細胞的受損。至於殘存的神經細胞，因為受到高濃度甘胺酸持續的刺激而引發頑固性痙攣。因此目前對這類病患，其預後仍相當不樂觀。

### 一、病因學：

胱胺酸症為一溶小體儲積症，因第17對染色體短臂13位置(17p13)的CTNS基因發生缺損，導致將胱胺酸(Cystine)攜出溶小體的運輸酶(transportase)功能異常，使得胱胺酸堆積在細胞的溶小體上，進而造成組織及器官的病變。依發病時間及疾病嚴重度可分為三型：一、腎病變型/幼兒型(Nephropathic cystinosis)；二、中間型/青少年型(Intermediate cystinosis)；三、非腎病變型/成人型(Non-nephropathic cystinosis)。其中以腎病變型/幼兒型最為常見，症狀也最為嚴重。

### 二、發生率：

此症的發生率據估為1/200,000。而在法國不列塔尼區(Brittany)，研究發現該地區的疾病發生率為1/26,000。目前此症已列為我國公告罕見疾病，據估台灣地區的發生率應為1/10,000以下。

### 三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳疾病，表示父母親為各帶一個突變的基因，但沒有臨床症狀的帶因者，但其下一代每一胎不分性別將有25%的機率罹患此症。

#### 四、臨床症狀：

##### （一）腎病變型/幼兒型

患者在初生的頭幾個月通常無症狀，但到了6-9個月大時即漸漸出現厭食、嘔吐、多尿、生長遲緩的情形，並出現腎臟等器官的病變。腎臟的臨床表現主要是\*范可尼氏症候群。

##### （\*）補充說明

##### 范可尼氏症候群(Renal tubular Fanconi syndrome)：

常於6個月大時發生，因腎小管無法對水份、電解質、重碳酸鹽、磷酸鹽、鈣、肉鹼、葡萄糖及胺基酸等分子進行再吸收，而出現多尿、劇渴、脫水甚至酸中毒等症狀。電解質及胺基酸等分子的流失，將使患者併發多種病症；包括：(1)低磷酸鹽佝僂症；常造成患者走路時的疼痛。(2)血鈣過低；造成手腳抽搐，嚴重偏低時將妨礙心臟的正常傳導。(3)偶有低血鈉及低血鎂的情形發生。(4)骨齡會較實際年齡落後。

因腎絲球的逐漸損壞，而出現嚴重的生長不良及腎絲球過濾率的逐漸減少，10歲左右即可能發生腎臟衰竭。

##### 角膜胱胺酸結晶體(Corneal cystine crystals)：

患者常在2-3歲時出現畏光的症狀，經角膜檢查，可發現眼睛角膜的胱胺酸結晶體(corneal crystals)，可在1歲之前發生。未經治療的腎病變型患者在16個月大後



常可發現此一表徵。

此外常出現視網膜病變(Peripheral retinopathy)、反覆的角膜損傷(Recurrent corneal erosions)、視覺敏銳度變低等表徵。有些幼年即發生眼睛病變的患者甚至會導致失明。

生長遲緩：通常在6個月大時發現。

內分泌失調：可能出現甲狀腺低下、腦下垂體性腺功能及胰島素分泌失調等。

其他：智力正常，但在疾病後期可能出現腦萎縮及神經學上的病變。

## (二) 中間型/青少年型

腎臟病變的症狀較為輕微，發生時間也較晚，通常在6-8歲時發病。

## (三) 非腎病變型/成人型

此型的病徵為眼睛及骨髓上有胱胺酸的結晶體，通常只會出現畏光的症狀。

## 五、診斷：

可運用胱胺酸蛋白質結合技術(cystine binding protein assay)，檢測血中白血球的胱胺酸(Cystine)濃度；腎病變型/幼兒型的數值常為正常人的50~100倍。此一檢測技術也可用於檢測纖維組織、結膜組織及肌肉等細胞內胱胺酸濃度。亦可於懷孕的前3個月可從皮膚、羊水細胞或絨毛膜所培養的纖維組織細胞，進行產前診斷。

## 六、治療：

以藥物治療研究發現半胱胺酸(Cysteamine Bitartrate, 藥品名為Cystagon)的藥物治療，為胱胺酸症的首選治療方式，此一游離態的硫醇類物質，能自細胞中的胱胺酸結構物中溶解出90%以上的胱胺酸，將能有效控制腎病變型患者的病程進展。

診斷後，應盡速提供治療；若能於出生後1個月內即開始進行，常能獲得最佳的治療成效，並有助於腎臟的生長，避免腎功能的惡化。長期的積極治療，可避免或延緩腎臟衰竭及甲狀腺低下的發生，並能溶解出肌肉組織中堆積的胱胺酸，以減輕症狀，增進患者生長發育的情形。雖然無法治癒疾病，但可顯著地避免患者晚期併發症的發生。

在副作用上可能出現噁心及嘔吐，但可能是因藥物帶有不悅的氣味跟味道所致；最近研究建議可搭配使用胃腸用藥omeprazole，以改善腸胃上的不適。

需要注意的是，口服半胱胺酸的藥物治療，並無益於改善角膜胱胺酸結晶體，因此建議患者可使用半胱胺氫溴化物(Cysteamine hydrochloride)眼藥水，能於數月內減輕角膜胱胺酸結晶體，數週內減輕眼睛的畏光；而戴深色或太陽眼鏡，也減低日光照射所帶來的畏光情形。

主要的治療目標為補充因腎臟病變所造成的電解質、胺基酸等物質的流失，包括水份、鈉、鉀、磷、鈣、鎂、維生素D…等，其攝取的量須根據患者的狀況而定，並宜定時監測以達身體所需。

若發生甲狀腺低下、腦下垂體性腺功能等內分泌失調的問題，則可接受相關的內分泌藥物治療。

## 七、預後：

當腎臟功能逐漸惡化至腎衰竭時，患者通常需接受血液或腹膜透析等治療，並可能需考慮腎臟移植。腎臟移植後，即使是胱胺酸結晶體沈積在移植後的腎臟上，但仍不會產生范可尼氏症候群，較常可能出現移植後的排斥情形，患者需定期返診追蹤，以即時提供相關治療。

## 一、病因學：

苯丙胺酸(Phenylalanine; Phe)為人體的必須胺基酸，平均在一般食物中佔蛋白質所含的胺基酸總量的5%。苯酮尿症(Phenylketonuria; PKU)患者即因苯丙胺酸代謝成酪胺酸(Tyrosine)的代謝路徑發生問題，導致苯丙胺酸在體內大量堆積，進而產生有毒的代謝產物。

目前已知調控此一代謝路徑最重要的兩個因子，分別為苯丙胺酸羥化酶(Phenylalanine hydroxylase; PAH)，及其輔酶四氫基喋呤(Tetrahydrobiopterin; BH4)，上述酵素或輔酶的缺乏，都會造成苯酮尿症的發生。

PAH為參與苯丙胺酸羥化反應的主要酵素，此一酵素功能缺乏，將導致PAH型；亦即俗稱的飲食型，或典型苯酮尿症。歐美的PKU患者約98-99%為此型，國內的PKU患者只有約70-80%的患者為此型。

而BH4輔酶缺乏，則為導致BH4型；亦即俗稱的藥物型，或非典型(異型)苯酮尿症。在正常的情況下，BH4是由guanosine triphosphate(GTP)經過一連串的反應，包含GTP-Cyclohydrolase和6-Pyruvoyltetrahydropterin Synthase(6PTS)等酵素的作用而合成的。參與苯丙胺酸羥化水解反應後必須經由 Dihydropteridine Reductase(DHPR)還原為BH4形成一個網路循環應用。BH4不但參與苯丙胺酸羥化成酪胺酸，也參與酪胺酸羥化成Dopa和色胺酸(Tryptophan)羥化成5-OH Tryptophan

的反應。其中Dopa和5-OH Tryptophan為中樞神經傳導物質Dopamine和Serotonin的先驅物質。因此若缺乏BH4輔酶，則三項反應均會受阻，此時不但會出現高苯丙胺酸之症狀，同時也因中樞神經傳導物質的缺乏，而出現許多神經學的症狀。依文獻，國外約1~3%為此型，而在我國卻高達20%~30%左右。

## 二、發生率：

苯酮尿症的發生率在各種族之間各不相同；在愛爾蘭人約為1/4,000~1/5,000，日本人約為1/100,000，而一般白人種族的發生率則約為1/10,000~1/20,000。

以我國國民健康局的公告，1984-2007年共篩檢5,521,267名新生兒，以此估算台灣地區的苯酮尿症的發生率約為1/31,371，其中20%~30%為BH4型PKU。

## 三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳疾病，表示父母親為各帶一個突變的基因，但沒有臨床症狀的帶因者，但其下一代每一胎不分性別將有25%的機率罹患此症。

## 四、臨床症狀：

初生的嬰兒多無症狀，約在3~4個月左右症狀才會慢慢的出現。其症狀包括：發展遲緩、嬰兒性痙攣(約佔1/3)，甚至有些病童會出現嚴重嘔吐。漸漸的可能出現；皮膚毛髮的顏色變淡、溼疹(20~40%)、生長發育遲緩、頭圍較小，尿液及體汗有霉臭味等。若等到此時才開始治療，往往腦部神經已造成無法彌補的傷害了。

BH4輔酶缺乏型患者，除了上述之症狀外，常會因BH4的缺乏而合併中樞神經傳導物質Dopamine和Serotonin的缺乏，而產生嚴重的進行中樞神經症狀；如：肌肉張力降低、無法控制的抽搐、嚴重的生長發育遲緩、易感染等症狀。

## 五、診斷：

初生嬰兒多無症狀出現，約在出生3、4個月後，血中堆積過高的苯丙胺酸代謝出有毒產物後才慢慢出現症狀，但往往已造成不可逆的傷害。而為了在發病前獲得正確的診斷與適當的治療，新生兒篩檢是早期發現的最好方法。

新生兒篩檢為測定濾紙血片檢體中苯丙胺酸(Phe)的含量，當濃度高於正常值應進一步複查，若有持續上升之現象，即應進行確認及鑑別診斷。在進行新生兒期篩檢以檢測先天代謝異常疾病時，需注意個案是否已攝取了足夠的蛋白質(餵奶48小時以上)，以避免偽陰性的產生。

陽性個案可能因為肝功能不良，而造成暫時性的苯丙胺酸濃度上升，或是因為先天代謝苯丙胺酸的酵素缺乏而導致高苯丙胺酸血症(Hyperphenylalaninemia)，因此需要進一步確認診斷。

確認診斷除了小兒專科醫師的臨床評估之外，檢驗室的確認方法為分析血液及尿液中相關胺基酸的含量，並需配合進行其他相關分析以確認診斷。

區分PAH缺乏或BH4缺乏患者的方法包括：BH4口服負荷試驗(BH4 loading test)，尿液蝶呤(urine pterin)分析，腦脊髓液神經傳導物質(CSF neurotransmitter)分析，紅血球DHPR活性定量等分析。

BH4的口服負荷試驗是在口服BH4後，監測血液中苯丙胺酸的濃度是否下降，如果降幅超過30%，則表示個案對BH4的服用有反應(responsive)，但由於此試驗需每隔2小時抽血一次，因此須以住院方式進行檢測為佳。

## 六、治療：

對於BH4缺乏型病患而言，限制苯丙胺酸之飲食治療方法，並無法有效預防其中樞神經症狀。單服用BH4治療可控制患者血中苯丙胺酸的濃度，但因BH4本身不易通過大腦障壁，無法達到腦部供大腦神經傳導使用，導致Dopamine及Serotonin的缺乏，造成智力與精神方面的障礙，因此BH4型苯酮尿症患者，需輔以神經傳導物質的先驅物治療，如：多巴(L-Dopa)、HTP(5-OH tryptophan)等。

## 藥物治療原則：

### 1. BH4(10mg BH4 · 2HCl、50mg ascorbic acid、25mg N-acetyl-L-cysteine)：

藥物應飯前30分鐘空腹服用，不會吞藥的病童可將藥壓碎後以冷水攪拌溶解於30分鐘內服用完畢，由於BH4對溫度敏感，服用時嚴禁用熱水沖泡，再者因BH4容易吸濕並與氧氣作用，故應保存於冷凍狀態(-20℃)，未開封的BH4於-20℃下可保存二年以上，密封的BH4放置室溫下二個月，顏色會變微黃，但仍保有99%以上的活性，但當BH4顏色成暗黃色時則不可再食用。此外，目前有另一新藥Kuvan(100mg BH4 · 2HCl)已經美國FDA核可上市，可更加有效的刺激PAH之活性，在搭配飲食控制，可有效降低患者血中的苯丙氨酸數值。

## 2. 5-OH tryptophan(5-OHTP：100mg/Oxitriptan)：

飯後口服以小劑量慢慢往上加量，最大不可超過使用10mg/kg/day，以免過量時可能會有一時的血壓不穩定、胃腸不適，如噁心、嘔吐或腹瀉等副作用產生。有上述症狀產生時需減量或停用，並應儘快與主治醫師聯絡，症狀嚴重時可使用類固醇治療。

## 3. Sinemet(100mg Levodopa、25mg Carbidopa/tab)或Madopar(200mg Levodopa、50mg benserazide/tab)：

飯後口服，以小劑量慢慢往上加量，因藥物作用的時間快，所以劑量調整期間應注意觀察病人的療效及副作用反應，如果發現病人有痙攣、發抖、焦躁不安之現象，則可能是劑量過量或加藥太快導致，如果病人有無力、或肌肉僵硬等症狀產生時則可能為藥量不夠，有以上症狀時均應儘快與主治醫師聯絡。

## 七、預後：

愈早治療效果愈好，根據國外文獻報告，患者在1個月內治療，其平均智商為95，1-2個月大才治療之患者，平均智商為85；而晚期接受治療或未治療者，其平均智商為53-45。PAH缺乏型的患者若於新生兒期開始良好的飲食控制，則智商與正常人無異，且生長發育上完全不受影響。BH4缺乏型的患者也建議需於新生兒期開始接受補充中樞神經傳導先驅物質的治療。

根據台大醫院的治療經驗，經新生兒篩檢出來的個案，開始飲食治療的時間平均為46天(17-127天)，追蹤到6歲時，他們的平均智商為98，語文平均智商為92，發展平均智商為104(Chien, et al., 2004b)，並沒有發展遲緩的問題。使用串



聯質譜儀分析之後，更大幅縮短診斷所需要的時間，平均治療時間縮短為21天(12-30天)(Huang, et al., 2006)，而且可以偵測出較輕型的患者而加以治療。

再者，經由分析台灣地區苯酮尿症病患長期追蹤現狀及治療成果，結果顯示台灣地區苯酮尿症病患中約1/3為BH4型，這些個案雖然使用特殊飲食及藥物治療，其智力仍然受到影響，且腦部也出現不正常的變化。研究結果並顯示，吾人可利用腦部核磁共振掃描來更準確的監測腦部神經傳導物質缺乏的情況(Chien, et al., 2002)，適當調整藥物的使用。至於其他非四氫基喋呤缺乏的患者，只有兩成病患為嚴重典型苯酮尿症病患，其他病患經由基因型分析及臨床觀察，也可能可以藉由藥物來減低血中苯丙胺酸，以改善他們的預後(Chien, et al., 2004a)。

## 參考資料

- Phenylalanine hydroxylase deficiency: intelligence of patients after early dietary treatment. Chien YH, Chiang SC, Huang A, Lin JM, Chiu YN, Chou SP, Wang TR, Hwu WL. Acta Paediatr Taiwan. 2004 Nov-Dec;45(6):320-3.
- Tandem mass neonatal screening in Taiwan--report from one center. Huang HP, Chu KL, Chien YH, Wei ML, Wu ST, Wang SF, Hwu WL. J Formos Med Assoc. 2006 Nov;105(11):882-6.
- Cranial MR spectroscopy of tetrahydrobiopterin deficiency. Chien YH, Peng SF, Wang TR, Hwu WL. AJNR Am J Neuroradiol. 2002 Jun-Jul;23(6):1055-8.
- Diffusion tensor images in children with early-treated, chronic, malignant phenylketonuric: correlation with intelligence assessment. Peng SS, Tseng WY, Chien YH, Hwu WL, Liu HM. AJNR Am J Neuroradiol. 2004 Oct;25(9):1569-74

### 一、病因學：

為一種先天代謝異常的疾病，主要是因離氨酸遞解時主要途徑中的第一個酵素Bifunctional protein 2-aminoadipic semialdehyde synthase缺乏所導致。此酵素具有 lysine-ketoglutarate reductase (LKR) 及saccharopine dehydrogenase (SDH) 兩種作用，負責離氨酸第一及第二的代謝步驟。在大多數的患者發現，此酵素的活性十分低，而導致高離氨酸血症(Hyperlysinemia)與尿中離氨酸的增加(hyperlysinuria)。

依照缺乏的酵素活性不同，可分為兩型：

**第I型：**合併有lysine-ketoglutarate reductase與saccharopine dehydrogenase activities的酵素活性缺陷。

**第II型：**saccharopine dehydrogenase的酵素活性缺陷，但lysine-ketoglutarate reductase仍有部份活性。

目前已知與位於第7對染色體31.3的位置上的alpha-aminoadipic semialdehyde synthase gene基因缺陷有關。

### 二、發生率：

目前此症已列為我國公告罕見疾病，據估台灣地區的發生率應為1/10,000以下。

### 三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳疾病，表示父母親為各帶一個突變的基因，但沒有臨床症狀的帶因者，但其下一代每一胎不分性別將有25%的機率罹患此症。

### 四、臨床症狀：

一半的個案是在偶然的情形下被檢測出來，並且身體並無任何的異樣表現。若有症狀出現，常表現為心智運動上的發展遲緩(psychomotor retardation)、癲癇(epilepsy)、肢體麻痺(spasticity)、運動失調(ataxia)及身材矮小(short stature)。少數患者曾被報告有關節鬆弛(joint laxity)、球形晶狀體(spherophakia)及水晶體脫位(lens dislocation)等表徵。

### 五、診斷：

在實驗室檢查上，初步可發現尿中離氨酸顯著地升高至15000mmol/mol creatinine (一般正常值為<70mmol/ mol creatinine)。進一步的胺基酸分析，可發現酵母氨酸(saccharopine)、高精氨酸(homoarginine)、2-aminoadipic acid及pipecolic acid等的堆積。

在其他體液的檢查上，患者血漿中的離氨基酸值可能高達1700  $\mu$ mol/l (正常值<200  $\mu$ mol/l)，腦脊髓液則可能高達270  $\mu$ mol/l (正常值<28  $\mu$ mol/l)。可經皮膚或組織切片細胞，進行酵素活性的檢測。

當患者發生高離氨酸血症(Hyperlysinemia)時，同時也可觀察到高嘧啶酸血症(Hyperpycolatemia)的現象。當尿中離氨酸增加(Hyperlysinuria)但並無高離氨酸血症(Hyperlysinemia)時，可能推測為腎小管缺陷所致，通常被視為二鹽基胺基酸(Dibasic amino acids)運輸的缺乏，並可與此症做一辨別上的診斷。

## 六、治療：

一般來說，飲食控制無益於患者的治療，而患者如果沒有因為代謝失調而發生病徵，醫療的介入通常也是不必要的。

## 七、預後：

因為此症患者多數無不良的症狀表現，因此預後通常相當良好，一般不需要特別接受治療。

### 一、病因學：

組胺酸血症於1961年由Ghadimi發表，為先天代謝異常疾病之一種。在哺乳動物中，組胺酸酶主要表現於肝臟與皮膚，因此在組胺酸血症患者的肝臟及皮膚切片檢體中，可發現組胺酸酶(histidase)缺乏活性，使組胺酸代謝受到阻礙，無法轉變成犬尿酸/尿刊酸(urocanic acid)，導致血中組胺酸上升。

人類的組胺酸基因(histidine ammonia-lyase; HAL)位於第十二號染色體長臂(12q22-q24.1)，HAL為單份基因(single-copy gene)，長度有25kb，由21個exon構成。目前認為組胺酸酶在進行轉錄作用(transcription)時，受到組織特異性(tissue-specific)的調控，由於有肝臟與表皮特性轉錄因子(epidermis-specific transcription factor)的結合位置，因而組胺酸酶只在肝臟與皮膚表現。

雖然組胺酸酶的分子特徵及其確切損害的原因尚未確定，研究推測可能由於12q22-q23上的HAL基因產生錯義突變(missence mutation)而導致疾病的發生。

### 二、發生率：

西方國家發生率為1/8,600(魁北克)至1/180,000(紐約)；亞洲國家以日本發生率特別高，為1/9,600。其他地區發生率不明。目前此症已列為我國公告罕見疾病，據估台灣地區的發生率應為1/10,000以下。

### 三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳疾病，表示父母親為各帶一個突變的基因，但沒有臨床症狀的帶因者，但其下一代每一胎不分性別將有25%的機率罹患此症。

### 四、臨床症狀：

在生化數值方面，由於組胺酸代謝被阻礙，導致血液、尿液及腦脊髓液中的組胺酸濃度上升；尿中組胺酸代謝物的濃度增加；血液及皮膚的犬尿酸/尿刊酸濃度下降。血液中組胺酸的濃度可能升高至290~1420  $\mu$  M(正常值70~120  $\mu$  M)。

部分的患者只有高組胺酸的現象，而沒有其他的症狀。少數患者則可能有智力障礙與語言方面的問題，但目前認為這些患者的智力障礙可能與此症無關。

曾有報告指出，組胺酸血症患者可能合併有神經學與身體方面的異常；包括小腦運動失調(cerebellar ataxia)、腦水腫、情緒不安、身材矮小、骨齡遲緩、癲癇(seizure disorder)、反覆感染、早熟(precocious puberty)、先天再生不良性貧血(congenital hypoplastic anemia)、血小板減少紫斑症(thrombocytopenic purpura)、多重先天性異常(multiple congenital anomalies)等。因此有些學者認為，組胺酸血症可能包括至少2種亞型，常見為良性非疾病的亞型，另一種少見的為異常亞型(disadaptive variant)。

有些新生兒患者被發現是因為母親為組胺酸症患者，因而導致新生兒體內的組胺酸濃度上升。目前認為這些新生兒並不會有不良的後遺症。

至於患者體中缺乏犬尿酸/尿刊酸，可能導致不良的影響；目前認為犬尿酸/尿

刊酸有兩個作用，可以作為紫外線防護與抑制免疫作用的調節者。研究指出，犬尿酸/尿刊酸的缺乏可能造成患者皮膚發生異常的改變。

## 五、診斷：

檢驗患者血中及尿中之組胺酸濃度，以氯化鐵試驗(ferric chloride test)檢驗尿中代謝物imidazolepyruvic acid。

## 六、治療：

(一) 飲食方面：建議採用低組胺酸飲食，以降低血中組胺酸濃度，不過飲食治療的功效仍有爭論，99%的患者若無其他症狀，不需要特別的治療。

(二) 酵素替代治療：將組胺酸酶裝入膠囊內，以保護組胺酸酶的活性不被破壞，在實驗室實驗中(in vitro)發現可以代謝大量的組胺酸，但研究尚未發表結果。

## 七、預後：

組胺酸血症患者的個別差異性大，目前對於疾病採取症狀治療，視患者的狀況決定是否需要早療及復健等介入，以幫助其得到良好的預後。

### 一、病因學：

最常見的是由於甲基丙二酸醯輔酶A變位酵素(methylmalonyl-CoA mutase)之代謝異常所致，也有小部分是因為維生素B12代謝異常所造成；B12代謝異常患者通常可用注射B12治療。若為變位酵素缺乏，則對維生素B12治療無反應，完全要靠飲食控制。

### 二、發生率：

目前此症已列為我國公告罕見疾病，據估發生率約為1/50,000。

### 三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳疾病，表示父母親為各帶一個突變的基因，但沒有臨床症狀的帶因者，但其下一代每一胎不分性別將有25%的機率罹患此症。

### 四、臨床症狀：

其臨床表現類似於丙酸血症(Propionic Acidemia)之患者，容易發生猛爆性之代謝性酸血症、酮酸血症、高血氨、中球低下、昏迷、甚至死亡，如果病嬰幸而存活下來，在感染的情況或攝入過高的蛋白質時，仍會有急性症狀產生。

依照對B12的反應分類又可分為維生素B12無反應現象及有反應型兩類，其臨床症狀如下表：患者則以生長不良、張力低下、發展遲緩等，為臨床表現，甚至



有些患者會有三角嘴型，高額頭等臉部異常現象。

| 型別                | 症狀                                         |
|-------------------|--------------------------------------------|
| 維生素B12無反應之變位酵素缺乏型 | 新生兒期發病嘔吐、脫水、厭食、呼吸急促甚至昏迷、死亡。                |
|                   | (實驗室之血液檢查)常見代謝性酸血症、低血糖、高血氨、貧血併白血球血小板減少等現象。 |
| 維生素B12有反應之代謝異常型   | 較晚出現且症狀較輕，通常以體重不增加、嘔吐及心智發育遲緩來表現。           |

## 五、診斷：

目前此症可於新生兒篩檢時，以串聯質譜儀分析技術，檢測篩檢血點中的C3 carnitine是否有異，以代表甲基丙二酸是否有異常，部份實驗室可偵測血點中的甲基丙二酸濃度，以正確了解是否為甲基丙二酸血症患者。

在產前診斷上，可經羊膜穿刺抽取羊水細胞，以分析其甲基丙二酸的含量。若家族中的突變點已知，亦可考慮經由基因分析進行產前診斷。

## 六、治療：

### (一) 急性期的治療：

當患者因為進食過多蛋白質，發燒，感染或腹瀉時，可能因為產生過多的有機酸，而發生呼吸急促、活動力差、甚至昏迷等急性症狀。此時應及早處理，可

先給予碳酸鈉及葡萄糖鹽水，以矯治其酸血症或低血糖，補充充分的能量，並減少蛋白質攝取，以預防急性症狀產生。如果情況嚴重，可能需要緊急透析以去除體內過多的有機酸及高血氨。

恢復期的蛋白質之攝取量以不超過 $0.5\text{g}/\text{kg}$ 為原則，同時需注意補充充分的能量。等病況逐漸穩定後，視病人情況，蛋白質之攝取量再慢慢增加至可接受之程度。

## （二）長期的營養治療

1. 供應均衡且足夠的必須營養素。
2. 蛋白質限制一般為 $(1\sim 1.5\text{g}/\text{kg}/\text{day})$ ，但因患者的不同狀況而有所差異。由於甲基丙二酸與前一個代謝步驟之丙酸（Propionic acid）均由支鏈胺基酸 Methionine, Threonine, Valine, Isoleucine 代謝而來，所以甲基丙二酸尿症與丙酸尿症均可以不含以上幾種胺基酸之特殊配方奶粉做飲食治療。另需再給予 L-carnitine ( $50\sim 100\text{mg}/\text{kg}/24\text{hr}$ ) 及維生素B12。
3. 病患接受特殊飲食控制後，需定期追蹤血液酸鹼值、胺基酸、尿中甲基丙二酸及生長發育情形。
4. 接受肝臟移植後的病患，可以放鬆一般嬰兒奶粉或食物的蛋白質攝取量，但是因為體內其他細胞尤其是腦細胞仍無法承受過多的甲基丙二酸產生，因此不能無限制的開放一般蛋白質攝取。一般蛋白質攝取量限制約為 $1.5\sim 2\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 。

## 七、預後：

視個別而定，不過大部份與不同的突變形式缺陷有關。變位酵素缺乏(mut0)的預後較差，急性胰臟炎和再發性胰臟炎可能在13個月大時發生，甚至因此而死亡。

此症個案預後通常不佳，即使能倖而存活者，也會遺留相當明顯之肢體障礙；另外，這些患者也常因感染而有急性之發作。

### 一、病因學：

由於粒線體中Isovaleryl-CoA dehydrogenase 酵素缺乏所造成；此酵素的作用是由electron transfer flavoprotein(ETF)將電子傳至電子傳遞鏈。此一酵素的缺乏將導致白胺酸 (Leucine)無法進行正常的代謝，而代謝成Isovaleryl-CoA堆積，進而產生Isovaleric acid與其他的代謝物，如：3-hydroxyvaleric acid及N-isovalerylglycine。

異戊酸亦可與Carnitine結合產生Isovaleryl-carnitine，此物(C5-acylcarnitine)可經由串聯質譜儀偵測到。N-isovalerylglycine與Isovaleryl-carnitine可將有毒的Isovaleric acid轉變成無毒的物質而從尿液中排出。

### 二、發生率：

台灣發現的IVA患者至少有7人，大部分臨床嚴重度屬中重程度。自民國90年8月開始實施串聯質譜儀新生兒篩檢以來，以台大新生兒篩檢中心為例，尚未發現新個案。但在中部某醫學中心有一個案於2個月大時確定診斷為此症患者。目前此症已列為我國公告罕見疾病，據估發生率應為1/10,000以下。

### 三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳疾病，表示父母親為各帶一個突變基因的沒有臨床症狀

的帶因者，但其下一代每一胎不分性別將有25%的機率罹患此症。

#### 四、臨床症狀：

依照臨床症狀的嚴重度可分類為：

(一) **典型(急性)**：出生後通常與一般嬰兒無異，有幾天到幾週的無症狀期，但漸漸會呈現倦怠、胃口不佳、嘔吐、脫水、嗜睡、活動力變差、體溫偏低甚至會有抽筋的現象。50%患者在出生後幾天內呈現嘔吐、嗜睡、痙攣、甚至昏迷，患者會呼吸和尿液會呈現臭腳丫(Sweat foot)的味道。

(二) **非典型(慢性)**：發病時間較晚，約在出生後1年左右。其症狀較為輕微且不明顯；這一類患童不一定有特殊的氣味，但會有胃口不佳、生長發育不良、智能發展障礙、抽筋等現象。

#### 五、診斷：

目前已將串聯質譜儀技術應用於新生兒篩檢上，可藉測定新生兒濾紙血片中異戊醯肉鹼(Isovaleryl carnitine; C5)的含量，若其數值持續升高，則需進一步轉介至醫院接受確認診斷。

在確認診斷上，除了小兒專科醫師的臨床評估之外，並可接受相關的實驗室檢測；包括：血糖、血液酸鹼值、血氨值，血液中相關胺基酸脂肪酸含量，以及尿液中相關代謝產物的含量等分析，必要時可測定表皮細胞中異戊醯輔酶A去氫醅素(Isovaleryl -CoA Dehydrogenase)活性以確認診斷。

## 六、治療：

當病人生病或是受到壓力時，會反覆的產生代謝性失調的現象，若是越早發病，患者的死亡率也會越高，因此早期診斷，給予照護，將可以改善預後。

在急性發作的治療上，主要為矯正脫水及代謝性酸中毒，移除過多Isovaleric acid，並給予適當之熱量，以減少患者身體異化的狀況。若上述方式仍無法改善其生化與臨床狀況時，則需考慮施行血液透析。

在長期治療上，主要為採低蛋白飲食治療，嚴格控制白胺酸的攝取；另外可補充甘胺酸(Glycine)及肉鹼(Carnitine)等藥物，及定期1-3個月檢查血中異戊醢肉鹼及尿中異戊酸、Isovaleryl glycine含量，監測生長發育與智能發展情形。

## 七、預後：

此症可說是有機酸血症中預後最為良好的一個。

### 一、病因學：

為一代謝性疾病，原因為丙醯基輔酶A羧化酵素(Propionyl-coenzyme A carboxylase)缺陷，此酵素的作用為使胺基酸代謝反應中的中間產物：丙酸(Propionic acid)轉化成甲基丙二酸(Methylmalonic acid)。一旦此酵素失去作用，結果會造成丙酸的大量堆積而危害人體。

患者可能出現嘔吐、癲癇、脫水、肌肉張力低下、呆滯及腦部病變症狀；一些證據顯示此症患者的兩側基底神經節部分包括尾狀的殼、淡蒼球(globus pallidus)易有梗塞的傾向。

### 二、發生率：

在美國1/35,000~1/75,000，事實上發生率可能更高。目前此症已列為我國公告罕見疾病，據估發生率應為1/10,000以下。

### 三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳疾病，表示父母親為各帶一個突變的基因，但沒有臨床症狀的帶因者，但其下一代每一胎不分性別將有25%的機率罹患此症。

### 四、臨床症狀：

大部份的患者在出生後幾個星期即產生症狀，出現嘔吐、癲癇、肌肉張力低

下、脫水、嗜睡、呆滯及腦部病變等症狀，這些症狀可能會經常性地反覆發作，尤其是伴隨於感染、便秘或餵食情況改變攝取高蛋白飲食後以突然發作呈現。

可能有家族病史，尤其是無法解釋的新生兒死亡或手足之間曾有酮酸中毒的發作。少部份的患者並沒有這麼激烈的症狀，而是因漸進式的心智發展遲緩才帶來求醫。

即使在同一家庭內，罹病患者之間的發病時間、嚴重度、發病形式也會不盡相同。

| 影響的系統   | 症狀                                                                                                                              |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 代謝上的表徵  | 窒息、低血糖、餵食情況差、嘔吐<br>apneas、hypoglycemia、poor feeding、vomiting                                                                    |
| 神經學上的表徵 | 呆滯/嗜睡lethargy ->昏迷 coma ->死亡death<br>嬰兒期的肌肉張力低下、新生兒期癲癇（約30%患者）、智能遲緩<br>infantile hypotonia、neonatal seizures、mental retardation |
| 血液學上的表徵 | 念珠球菌造成重覆性的感染<br>暫時性的紫癍病purpura                                                                                                  |
| 其他表徵    | 病理性骨折造成骨質疏鬆                                                                                                                     |

## 五、診斷：

在症狀發作時會有嚴重的代謝性酸中毒，並有很大的陰離子隙(anion gap)（大於20毫克當量/升），酮體中毒(ketosis)，低血糖(hypoglycemia)，白血球數



低下(neutropenia)，血小板低下(thrombocytopenia)，及中度至嚴重的高血氨(hyperammonemia)。血中的甘胺酸(glycine)會明顯升高，在急性期乳酸濃度也會跟著上升。

血氨及血中甘胺酸的升高都是次發性，因為丙酸的堆積造成血氨及甘胺酸的代謝受影響而升高。其中血氨的升高程度和疾病的嚴重度成正比，可作為治療策略的指引。由於大量的有機酸會抑制骨髓造血機能，所以血液相往往呈現全部血球減少的現象。

血中的丙酸及甲基檸檬酸(methylcitric acid)都會升高，但丙酸較易在測量操作的過程中揮發不見。而甲基檸檬酸是由丙基輔酶A(Propionyl CoA)及草醋酸(Oxaloacetic acid)結合而成，相形之下較為穩定而成為重要的診斷工具。

如前所述，患者的臨床症狀都不具特異性，所以家長必須有警覺性，而臨床醫師除了一般常見的疾病外，也要考慮是否有先天性代謝疾病的可能，而做血氨和血乳酸的檢查。若有升高的情況，再加上臨床上有相當程度的代謝性酸中毒，血中尿中酮體都增加，這時有機酸血症的可能性便大大增加，必須做有機酸分析，找出特定的有機酸，或以串聯質譜儀幫忙診斷。確定診斷則須依賴細胞培養來測定細胞中丙醯基輔酶A羧化酵素的活性。

## 六、治療：

急性期採支持性療法如改善脫水、電解質不平衡及代謝性酸中毒現象為先；避免便秘，可適量投予口服抗生素neomycin。若血中氨值仍無法控制，需要以

透析改善血中酮酸與胺基酸的值。因有機酸堆積造成carnitine缺乏，必須補充L-carnitine。

搭配長期治療上，此症患者應搭配特殊配方奶粉。小於1歲可使用OS1、XMTVI Analog或Propimex-1，大於1歲可用OS2、XMTVI Maxamaid或Propimex-2，這些奶粉不含異白胺酸(Isoleucine)，纈胺酸(Valine)，甲硫胺酸(Methionine)及蘇胺酸(Threonine)，因為這些胺基酸在代謝過程中會產生丙酸，因此需要限制攝取量。有關營養上的攝取問題可請教營養師。

## 七、預後：

若未接受治療則會早期死亡；有些患者儘管已接受適當治療，但仍會有相當程度的神經學異常如張力失調、舞蹈症、錐體外路徑症狀等。

### 一、病因學：

是一種胺基酸代謝異常的遺傳疾病，主要是因為戊二基輔酶A去氫酵素 (Glutaryl-CoA Dehydrogenase, GCDH) 這個分解離胺酸(Lysine)與色胺酸(Tryptophan)以及羥離胺酸(Hydroxylysine)代謝途徑中的酵素有缺陷所導致，造成有毒的代謝中間產物戊二酸(glutaric acid)在人體內過量堆積，堆積血液與組織中且排泄於尿液，造成急性的代謝異常與漸進性的神經症狀，影響患者的腦部組織，導致日後的生理發育障礙與智能遲緩等後遺症；而另兩種物質3-hydroxyglutaric及glutaconic acid亦相對增加。

戊二基輔酶A去氫酵素(Glutaryl-CoA Dehydrogenase, GCDH)為粒線體中的一種黃素酵素(Flavoenzyme)，屬於醯基輔酶A去氫酵素(Acyl-CoA dehydrogenases, ACDs)系列之一。此酵素的基因皆於細胞核內的染色體，經轉錄後於細胞質中轉譯為前趨蛋白，再轉送至粒線體內經處理後形成同源四分子聚合蛋白(homotetramer)，每一單體皆有一分子非共價結合的FAD。人類的GCDH基因位於染色體19p13.2的位置上，分散於約7kb的範圍，該基因包括11個表現序列(exon)，其完整序列已經被定出，可以做為分子診斷的依據。

## 二、發生率：

目前全世界約有超過300個病例被報導，男、女性發生率一樣，在高加索白人種族中有1/40,000 的發生率，瑞典則有1/30,000的發生率。目前此症已列為我國公告罕見疾病，據估發生率應為1/10,000以下。

## 三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳疾病，表示父母親為各帶一個突變的基因，但沒有臨床症狀的帶因者，但其下一代每一胎不分性別將有25%的機率罹患此症。

## 四、臨床症狀：

在母體懷孕中後期，已經可以發覺胎兒的大腦產生變異，包括頭形異常巨大、額葉及顳葉不規則發育等。

在出生後，嬰兒會表現出一些生理特徵，如頭形突出、高上顎、餵食困難及情緒不穩定等。這些症狀持續4-8個月，期間若因發燒或感染則會促使症狀惡化。

在急性發作時，可能有低血糖、高血氨、血液中轉氨酵素升高以及代謝性酸中毒，然而血液中的胺基酸通常是正常的。

發病各期的症狀

| 發病期間    | 表現症狀                                                                                                                                |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 嬰兒期的晚期  | 神經症狀<br>運動障礙(dyskinesia)<br>漸進式的手足舞蹈症(choreoathetosis)<br>肌肉低張(dystonia)到僵硬/麻痺/角弓反張(opisthotonis，四肢向外翻轉，身體呈弓狀)。<br>也可能有癲癇或昏睡昏迷等急性發作 |
| 第一次急性病發 | 被認為癲癇/腦炎 / Reye症候群<br>可能遭受嚴重腦部損害被誤認為腦性麻痺<br>可能突然間不醒人事/昏睡好幾個小時<br>急性代謝症狀<br>焦躁不安(irritability) / 失去食慾/嗜睡/張力低                         |
| 病發的晚期   | 非常緊急的狀況<br>血糖過低/中度~重度的酸中毒/高血氨                                                                                                       |
| 兩歲之前    | 也許顯得正常<br>也可能有無症狀的巨腦                                                                                                                |

## 五、診斷：

至於國內目前治療的準則，國健局曾訂定GAI篩檢作業原則，主要是檢測出生後2-5天內新生兒濾紙血片中戊二醯肉鹼(Glutaryl carnitine；C5DC)的含量。如果C5DC $>0.23 \mu\text{M}$ 則為陽性。但此法有發生偽陰性的危險。確認診斷方法乃利用GC/MS測量尿液中相關有機酸(3-Hydroxyglutaric acid，Glutaric acid，Ethylmalonic acid，2-Methylbutyric acid，Isovaleric acid)含量，MS/MS分析血液相關肉鹼(C5DC；C4、C5、C6、C8、C10、C16、C18:1)的含量，最後測定白血球或皮膚纖維母細胞中戊二基輔酶A去氫酵素(Glutaryl-CoA Dehydrogenase)活性或是基因突變分析以確認診斷。

在早期發病的病童經常無法被正確診斷，或是一些神經學上病變而被歸類在其他的疾病或症候群。近年來由於臨床診斷技術進步與有機酸分析，使得這一型病人已能被及時發現。

| 質譜儀/氣體色層分析檢測<br>MS/MS / GC/MS                             |                                               |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 尿液中有機酸的含量                                                 | 血液中有機酸的含量                                     |
| 戊二酸排泄量高(1gm/day)<br>3-羥基戊二酸(3-hydroxyglutaric acid)<br>提高 | 戊二酸升高，尤其是攝取大量的離胺酸之後。<br>C5DC-acylcarnitine 提高 |

胎兒的診斷可採絨毛膜或羊水細胞培養偵測其酵素活性，而羊水中戊二酸的量也可能提高。

## 六、治療：

目前仍無法治癒，應以避免急性發作與症狀控制為主。急性的發作可能導致死亡，在新生兒時期如能及早診斷出，改以不含離胺酸(Lysine)及色胺酸(Tryptophan)的特殊配方奶粉餵食就能逐漸改善症狀。

日後隨著年齡增長適當的控制蛋白質、鈉及鈣離子攝取，另外補充核黃素(Riboflavin；維生素B2)與肉鹼(Carnitine)補充，並嚴密監控腦部發育，定期1~3個月檢查血中戊二醢肉鹼、離胺酸與色胺酸含量，尿中戊二酸含量，腦部MRI檢查，以及生長發育、智慧發展情形。一般皆可得到良好的治療成效。

### (一) 飲食控制

需要限制離胺酸和色胺酸的攝取，才不會導致中間毒性產物過量的累積，雖行飲食限制，還是需注意維持足夠的能量與蛋白質攝取，過度的限制反而會造成生長遲滯，請與營養師密切聯絡。依據罕見疾病防治及藥物法施行細則第二條，目前已有戊二酸血症第一型專用的特殊奶粉(Xlys low try analog / Glutares-1)。

### (二) 核黃素(riboflavin)/肉鹼(carnitine)補充

補充核黃素（維生素B2）約200~300mg/day，曾有人建議補充B2可增進GCDH

之酵素作用，但並未被證實有效。補充肉鹼50~100mg/day，可加速戊二酸與肉鹼的結合加速戊二酸代謝，降低毒性物質累積。

### （三）急性發作的處理

急性發作可能導致死亡，需適時補充水分、電解質及養分，改善脫水與代謝性酸中毒的現象，若血氨升高，則要立即降低血氨。

## 七、預後：

此症若早期診斷且立即給予正確治療，可預防神經上產生的症狀，若沒有及早治療，許多運動功能將會漸漸的喪失，智力也可能受到影響，一旦損傷造成將無法恢復。