

不明原因腹痛？

一種您可能忽略的疾病



肚子痛的原因千百種，

若是不明原因的腹痛，

會是一種罕見疾病嗎？

目 錄

前 言.....	01	疾病治療.....	12
案例故事.....	02	病患衛教.....	14
疾病介紹.....	06	遺傳諮詢.....	15
臨床症狀.....	08	病患的話.....	16
送檢資訊.....	10	參考附錄.....	17



無奈！罕見疾病的確診似乎需要一些好運，才能幸運地遇到一位懂我們疾病的醫師…

by 病患小君



什麼是「罕見疾病」？

我國將疾病盛行率 $<1/10,000$ 以下，且具有罕見性、遺傳性及診治困難性的疾病，稱為「罕見疾病」。由於罕見疾病十分多樣，發病症狀與發病時間也大多不相同，因此，每個科別的醫師均有可能碰到罕病的病患，對於罕病相關議題，應有一些基本的認識。





昨天那位住院病患，一直說肚子很痛，到底是什麼原因引起的？

◎ 個案入院資料：

- 女性、27歲、身高160公分、體重50Kg
- 本次入院原因：急性腹痛四天，合併噁心、嘔吐
- 入院時Vital Sign：BP：120/80mmHg、Heart Rate：110次/min
- 合併腸蠕動音較少，其他理學檢查並無發現明顯的異常
- 血液生化檢查發現：Na⁺：119meq/L、Mg⁺：1.7mg/d



今天幫患者做腹部超音波，胰臟部位相對低迴聲，我懷疑是急性胰臟炎...

◎ 我給病患初步的住院處置：

- NPO (禁食)、IV生理食鹽水補充
- 疼痛控制 (給予 Ketorolac Tromethamine)

◎ 隔天，病患突然在病房癲癇發作：

- 意識喪失、倒臥在地
- 出現抽搐、口吐白沫、雙手彎曲、兩眼發白
- 立即進行CPR急救，送ICU照護

◎ 急救後發現：

- 住ICU期間on導尿管，尿袋中的尿液顏色會逐漸變深褐色
- CPK值持續上升(出現漸進性橫紋肌溶解症)：
768 → 9369 → 16429 → 48860 U/L
- 持續性低血鈉 Na⁺：119 → 118 → 114 → 117 meq/L



◎回顧患者病史，我發現病患曾因類似問題於多科別就診…

急診

我的肚子痛到受不了！連背部大腿都痛…



嗯...經常反覆肚子痛而掛急診，應該去腸胃科檢查看看。

腸胃科

我的肚子好痛喔！還常常便秘…



嗯...去年開過盲腸，其他腸胃檢查也都正常，應該轉診去神經科檢查吧！

神經科

我的肚子太痛了！而且四肢無力…



嗯...神經科檢查沒問題，應該去腸胃科再檢查吧！



像這樣不斷在各科間轉診，和做各種令人害怕的探測性檢查，感覺真不舒服，我真的很不想再踏進醫院，很想就此放棄了…

◎整體評估看來…



我發現這名病患出現的症狀有：

- 1. 反覆性嚴重腹痛
- 2. 噁心、嘔吐、便秘
- 3. 肌肉無力/CPK上升
- 4. 心跳快、低血鈉
- 5. 尿液照光變色

患者的疾病診斷，會是什麼病呢？
我會不會忽略掉什麼疾病呢？
趕緊去請教學長好了！

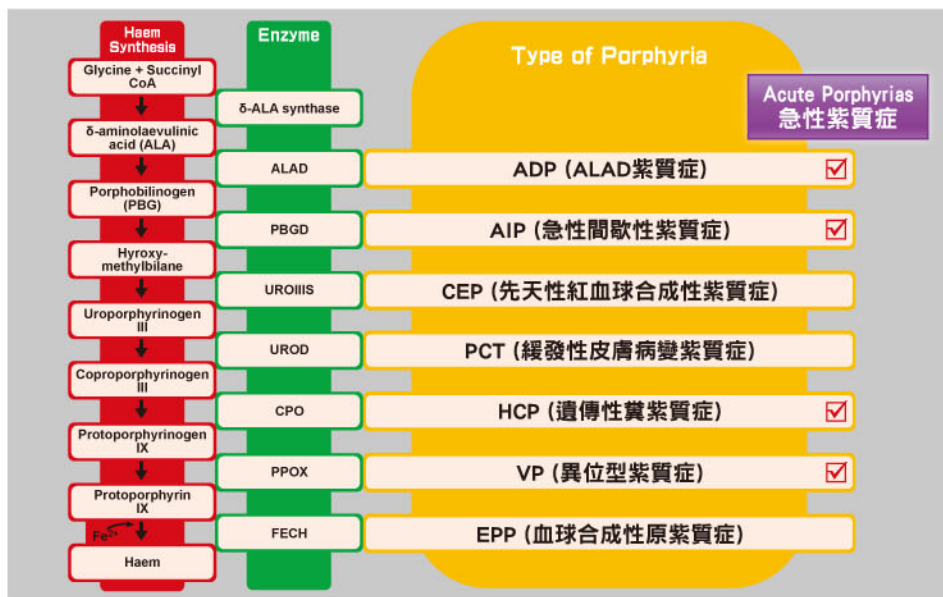


根據我的經驗和你的描述，前面案例中的病患，應該是罹患了罕見疾病「急性紫質症」！



◆ 什麼是「急性紫質症」(Acute Porphyrias)?^{1,2}

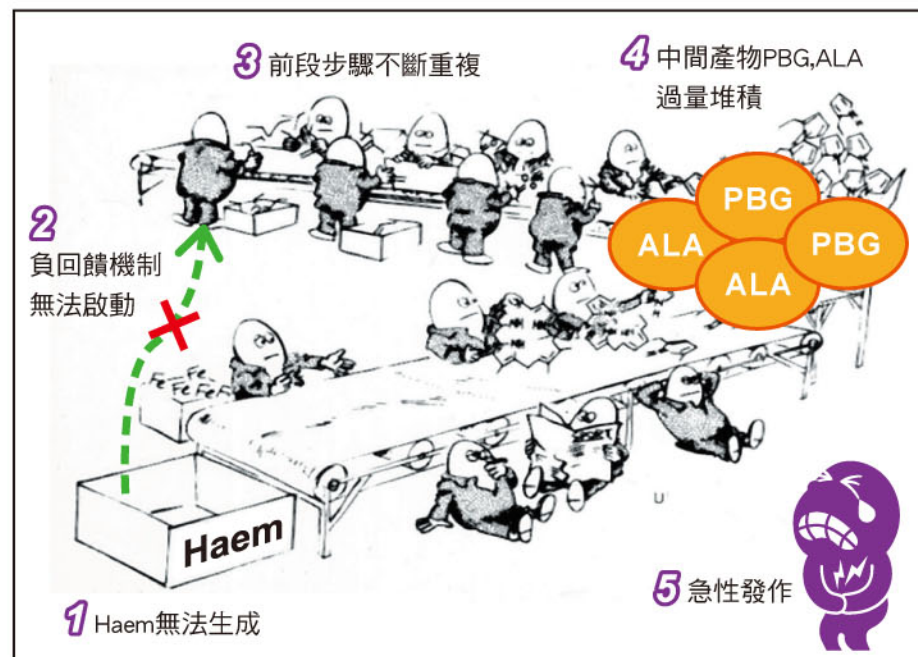
紫質症(Porphyria)是人體血基質(haem)生化合成過程中，一群酵素代謝異常的遺傳性罕見疾病之總稱，平均盛行率約為十萬分之一。依缺乏的酵素不同，可分為不同型別的紫質症，其中有四型紫質症會引起患者急性發作而稱為急性紫質症，包含AIP(Acute Intermittent Porphyria, 急性間歇性紫質症)、VP(Variagate Porphyria, 異位型紫質症)、HCP(Hereditary Coproporphyria, 遺傳性糞紫質症)和ADP(ALA dehydratase deficiency porphyria, ALAD紫質症)。



Haem生化合成途徑與紫質症型別

◆ 為何會引起「急性發作」(Acute Attack)?²

主要是因為血基質的合成過程中，最終產物haem無法生成，連帶最終步驟負回饋機制(negative-feedback)無法啟動，即無法中止血基質的生化合成反應，使得前段合成步驟不斷重複、不斷生成中間產物，如：ALA(δ -aminolaevulinic acid)、PBG(porphobilinogen)，患者因上述中間產物過量堆積於體內，引起細胞機能失調，而產生急性發作及臨床症狀。若無即時與適當的醫療處置，嚴重時會危及生命。



急性紫質症之急性發作說明圖



喔！我知道了，原來是因為身體haem缺乏，引起急性紫質症的急性發作，造成患者嚴重症狀。



學長，請問您怎麼會想到可能是急性紫質症呢？



因為個案許多的臨床表現符合急性紫質症的症狀！

◆ 急性紫質症患者常見的臨床症狀

患者急性發作時，臨床症狀通常是先肚子痛，接著神經症狀也會慢慢出現，可能連腦部都受到影響，常見症狀：

症狀	說明
1. 不明原因腹痛	95%患者會出現嚴重腹痛的症狀，通常為持續性、無法定位的疼痛 ³ ，且會延伸至身體其他部位(如：腹股溝、大腿內側)。 
2. 自律神經失調	常伴隨腸胃道症狀，如噁心、嘔吐、便秘(或腹瀉)。
3. 周邊運動神經病變	四肢肌肉無力(上肢明顯於下肢、近端明顯於遠端)，嚴重時，肌腱反射會消失及運動神經會麻痺。
4. 中樞神經病變	出現精神症狀、意識不清，行為改變或抽搐。
5. 尿液顏色	尿液照光後，變橘色、紅色或深褐色。 

照片來源：台大醫院神經科楊智超醫師提供

◆ Vital Sign 及生化檢驗數據

項目	說明
1. 脈搏	心搏過速 (>100次 / min)
2. 血壓	高血壓
3. 低血鈉(Hyponatremia)	血中鈉離子濃度偏低 (正常值：135-145mEq / l)
4. CPK(或CK) (Creatine phosphor Kinase)	因橫紋肌溶解症，CPK值上升，高於正常值5倍 (正常值：25-200U / L) (請參酌各院數值)
5. PBG / ALA上升	嚴重時，可高達正常值10-20倍 (PBG正常值 < 2.0 mg / L、ALA正常值 < 4.5 mg / L)

◆ 皮膚症狀

異位型紫質症(VP)與遺傳性糞紫質症(HCP)，這兩型在急性發作時，部分患者(VP約60%、HCP約5%)⁴ 在易曝曬陽光的皮膚部位，會有起水泡、破損、色素沉著等現象。



照片來源：台中榮總神經科陳柏霖醫師提供



原來這些都是急性紫質症的常見症狀啊！我下次一定會把「急性紫質症」列為不明原因腹痛的鑑別診斷之一！



有沒有哪一項生化檢驗，是比較具體針對急性紫質症呢？



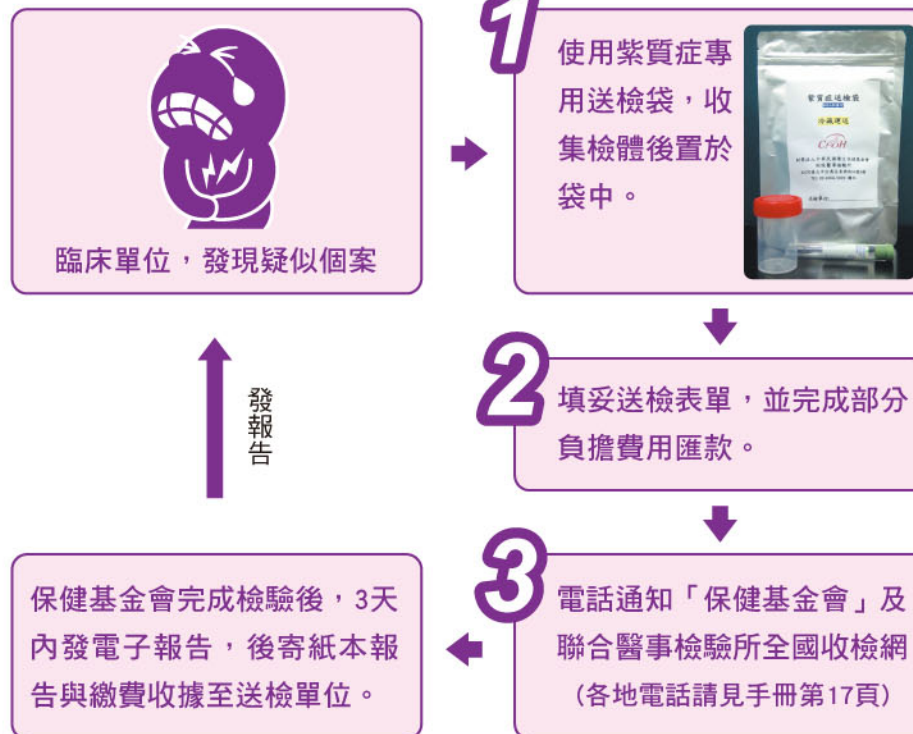
除了掌握重點症狀之外，若遇到疑似個案，檢驗尿液PBG含量是最重要的。若PBG超量，應立即給予治療！

◆ PBG (porphobilinogen)

急性紫質症之AIP、HCP、VP三型，急性發作時其尿液的PBG都會增加，是鑑別是否為急性紫質症，很好的第一線生化檢驗項目，可先確認院內是否有此檢驗項目及報告的時效性如何。或者，檢體可送至「衛生保健基金會」檢驗，相關資訊如下：

檢驗單位	財團法人中華民國衛生保健基金會附設醫事檢驗所 (國內新生兒篩檢中心之一，102年起提供急性紫質症檢驗服務)
檢測內容	急性紫質症之實驗室生化檢測物定量分析，含haem合成路徑中的ALA, PBG, Uroporphyrinoge, Coproporphyrinoge 及 PBGD 酵素活性 (porphobilinogen deaminase)。
採集檢體	尿液 ：採集單次尿液20ml(約半杯集尿杯)，需要 避光保存 ，以避免尿中的PBG分子結構，經照光後被破壞而影響檢驗結果。 血液 ：採集全血5~10ml，放置送檢袋4°C 冷藏保存 ，以避免溶血而影響檢驗結果。
報告時間	3天內可發出電子報告並提供分型建議
檢驗費用	新台幣2500元，但每年依社福團體捐助情況，病患可獲得部份補助費用，送檢前可再電話詢問 (02)8768-1020

◎衛生保健基金會送檢流程




◎前述個案，送檢結果如下：

	Column test		Porphyrin		PBGD (n mole/ml)	Plasma Screen
	PBG (mg/L)	ALA (mg/L)	Uro (ug/L)	Copro I+III (ug/L)		
正常值	<2.0	<4.5	<4.1	<152.8	>30.3	無異常
本個案	184.87	70.91	141.5	182.8	20.0	無異常




我知道了，綜合患者上述臨床症狀及檢驗報告結果，可以診斷這名患者為AIP型的急性紫質症！

備註：AIP(急性間歇性紫質症)，主要與PBGD酵素含量偏低有關，是目前人數最多的型別。



學長，請問該如何處理急性紫質症的急性發作呢？



盡快給予haem，其它相關照護方式如下說明。

◆ 急性發作的治療與照護^{3,4,5}

1. Haem Therapy (主要的治療方式)

患者會急性發作是因為體內haem的需求增加，所以，主要的治療就是以靜脈注射的方式直接給予haem，使其啟動負回饋機制，急性發作的情況即可快速地被緩解，降低患者生命危害的風險。



前述案例，經使用Haem Therapy (Normosang[®])連續治療4天後，及控制相關併發症狀，病情穩定轉出加護病房。

◎備註：Normosang[®]為國內核准治療急性紫質症之健保藥品，使用前請詳閱藥品仿單。

2. Remove precipitating factors

移除疾病的誘發因子，特別是藥物。因為有些藥物容易引起急性發作而稱為「不安全藥物」，應立刻更換以避免病情加重。



前述案例，使用的止痛藥 Ketorolac Tromethamine 即為不安全藥物。更多的藥物安全性查詢網 www.drugs-porphyria.org

3. Symptom (症狀治療)

對於患者出現的疾病症狀給予適當處理，如：疼痛問題、嘔吐問題、電解質不平衡等。在急性發作時，病患的疼痛會十分劇烈，對止痛藥的需求相對較高。同時，也需要觀察患者是否因損傷到中樞神經而出現精神症狀。




有關疼痛問題，可使用Morphine或Fentanyl等止痛藥物；噁心嘔吐問題，可使用Promazine, Ondansetron，這些藥物對患者而言是安全的。⁵

4. Supporting (支持性處理)

提供足夠的營養與熱量，若能夠進食則盡量進食，經口多攝食些富含碳水化合物的高熱量食物，若嘔吐嚴重無法進食，則打葡萄糖水補充營養。



前述案例，NPO(禁食)是很容易導致患者病情惡化，應注意患者的熱量補充是否足夠。



謝謝學長！以後我會更有把握處理急性紫質症患者的急性發作，且相關照護也會更有信心！



◆ 避免誘發因子

每位急性紫質症患者，其急性發作的頻率是因人而異的，如果能盡量避開誘發因子，則可降低再次急性發作的機率。不過，還是約有10%的患者，沒有明確的誘發因素，但卻依然會反覆急性發作。^{2,4}

誘發因子	說明
1. 不安全的藥物	避免大麻類藥物或毒品。 建議可隨身攜帶一份安全用藥名單，可避免平常就醫時，不慎使用到會誘發疾病的藥物。
2. 身體熱量不足	日常飲食應定時定量，切勿飢餓或節食減肥。
3. 壓力	心理壓力和生理壓力（如：發炎、感染或開刀）。
4. 抽菸、喝酒	菸品與酒精容易誘發急性發作，勿抽菸、勿喝酒。
5. 女性荷爾蒙	約有10~30%的女性患者，經常性復發與月經週期有關。 ²

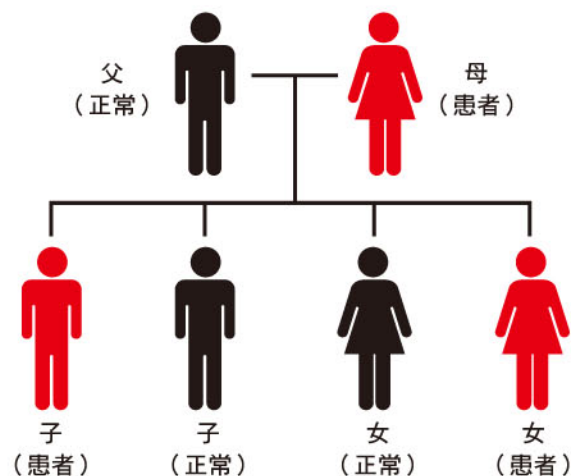
◆ 盡早就醫與定期追蹤

若再次發作，請盡早就醫，早期給予正確治療是很重要的，對疾病的癒後很有幫助！此外，由於急性紫質症患者比一般人有較高罹患肝癌的風險³，因此，建議定期回診追蹤檢查。



◆ 會不會遺傳給小孩呢？

急性紫質症之中AIP、HCP、VP這三型都是屬於顯性遺傳，如果一方確診為急性紫質症，而配偶確認並無帶此罹病基因，每個小孩遺傳到的機率都是50%。然而，臨床上帶有這個疾病基因的人，不一定都會發病。



體染色體顯性遺傳模式
Autosomal Dominant



看著醫師堅定的眼神，我相信未來我不會被放棄，我的心也不再搖搖晃晃，而是開始有勇氣去面對這個疾病—急性紫質症！

by 病患小如



感謝每一位幫助過我的醫師與護理人員，讓我覺得面對這個怪病時不再是孤單的，有他們的照護與包容真好！讓我的生命有更好的選擇！

by 病患小芬



◆ 國內紫質症相關單位

單位	服務內容	聯繫方式
中華民國衛生保健基金會附設醫事檢驗所	提供急性紫質症專用送檢袋及生化檢驗	(02) 8768-1020 分機 26, 35
聯合醫事檢驗所全國收檢網	週一至週五8:00 ~ 21:00 提供代送檢單位	台北 (02) 2704-9977 新竹 (03) 533-0188 台中 (04) 2313-5120 嘉義 (05) 216-9955 高雄 (07) 285-2328 花東請使用其他宅配系統未提及之縣市請連絡台北
國健署罕見疾病藥物緊急物流中心	儲備急性紫質症藥品，供醫療院所緊急借用。	(04) 2205-2121 分機 7169, 7170
罕見疾病基金會	提供病患社福資源，並設有紫質症病友聯誼會	(02) 2521-0717
科懋生物科技公司	Normosang® 藥品代理商	(02) 2655-7568

◆ 國外紫質症相關網站

- 安全藥物查詢網 www.drugs-porphyrria.org
- American Porphyria Foundation (www.porphyrriafoundation.com)
- European Porphyria Network (www.porphyrria-europe.com)
- University of Cape Town Porphyria Service (www.porphyrria.uct.ac.za)

參考文獻

1. 衛生福利部食品藥物管理署(2006)。適用罕見疾病防治及藥物法之藥物年報。第五期。24-27
2. 2013年台灣遺傳諮詢學會紫質症專題演講記錄摘要。
3. Karl E. Anderson et al, Recommendations for the Diagnosis and Treatment of the Acute Porphyrias. Ann Intern Med. 2005 ; 142 : 439-450.
4. Herve Puy, Laurent Gouya, Jean-Charles Deybach. Porphyrias. Lancet 2010 ; 375 : 924-937
5. Stein et al. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. Annals of Clinical Biochemistry 2013 : 1-7



本手冊為國立臺灣師範大學健康促進與衛生教育學系研究生李雅琪之碩士論文研究，研究成果刊登於台灣公共衛生雜誌。

感謝以下專家學者協助審閱手冊內容（依姓氏筆劃排序）

王建得 台中榮民總醫院罕見疾病暨血友病中心主任暨主治醫師

李思賢 國立臺灣師範大學健康促進與衛生教育學系教授

郭鐘隆 國立臺灣師範大學健康促進與衛生教育學系教授

楊智超 台大醫院神經部神經肌病科主任暨主治醫師

劉貴雲 國立臺灣師範大學健康促進與衛生教育學系副教授

劉潔心 國立臺灣師範大學健康促進與衛生教育學系教授

藍旻瑜 高雄長庚紀念醫院神經內科主治醫師