

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 handwritten signature in black ink, appearing to read '陳景薰' (Chen Jingxun), written in a cursive style.

98 年 5 月

序

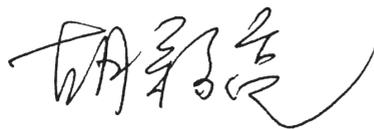
罕見疾病在台灣的定義為盛行率在萬分之一以下的疾病，但是目前大家談論之罕見疾病其發生率大多都遠低於萬分之一，甚至在台灣只有少數的個案報告。罕見疾病常常是遺傳疾病，而且在診斷與治療上都相當的複雜。過去大家對於這些疾病不甚了解，也不重視，使得患者在藥物、醫療、安養照護或生活上的需要常常未能獲得照顧，而成為社會中的弱勢族群。近年來，透過政府、罕見疾病基金會與醫界的齊心努力下，某些罕病如成骨不全症（玻璃娃娃）、黏多醣症（黏多醣寶寶）、龐貝氏症、遺傳性表皮分解性水皰症（泡泡龍）、有機酸血症以及苯酮尿症等，已漸漸較為人所熟知。但是，即便如此，罕病的推廣與衛教仍有很大的空間需要努力。

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，並期望大家能持續奉獻於罕見疾病。

台大醫院小兒部暨基因醫學部

教授

A handwritten signature in black ink, appearing to read '胡蓉堯' (Hu Yung-hsiang), written in a cursive style.

98年5月

胺基酸 / 有機酸 代謝異常

01	苯酮尿症	2-7
02	高胱胺酸尿症	8-11
03	遺傳性高酪胺酸血症	12-16
04	高甲硫胺酸血症	17-19
05	楓糖漿尿症	20-24
06	非酮性高甘胺酸血症	25-27
07	胱胺酸症	28-32
08	苯酮尿症 - 四氫基喋呤缺乏症	33-39
09	高離氨酸血症	40-42
10	組胺酸血症	43-45
11	甲基丙二酸血症	46-49
12	異戊酸血症	50-52
13	丙酸血症	53-56
14	戊二酸血症第一型	57-61
15	3- 氫基 -3- 甲基戊二酸血症 (白胺酸代謝異常).....	62-64
16	多發性羧化酶缺乏症 (多發性生物素酵素缺乏症).....	65-67
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 77-80
- 03 乙醯穀胺酸合成酶缺乏症81-83
- 04 精胺丁二酸酵素缺乏症 84-86

第三章

其他代謝異常

- 01 肝醣儲積症 88-99
- 02 黏多醣症 100-105
- 03 高雪氏症 106-109
- 04 法布瑞氏症 110-113
- 05 尼曼匹克症 114-118
- 06 短鏈脂肪酸去氫酵素缺乏症 119-121
- 07 腎上腺腦白質失養症 122-124

第三章

其他代謝異常

- 08 亞硫酸鹽氧化酶缺乏125-128
- 09 遺傳性果糖不耐症 129-131
- 10 岩藻糖代謝異常（儲積症）132-133
- 11 原發性肉鹼缺乏症 134-137
- 12 異染性白質退化症 138-141
- 13 粒線體疾病 142-144
- 14 紫質症 145-149
- 15 威爾森氏症 150-155
- 16 持續性幼兒型胰島素過度分泌低血糖症 156-159
- 17 半乳糖血症 160-163
- 18 黏脂質症 164-167
- 19 碳水化合物缺乏醣蛋白症候群 168-172
- 20 先天性全身脂質營養不良症 173-175
- 21 中鏈脂肪酸去氫酵素缺乏症 176-179
- 22 丙酮酸鹽脫氫酵素缺乏症 180-183
- 23 腦腱性黃瘤症 184-188

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 214-218

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痺 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	236-240
02	毛毛樣腦血管疾病	241-244
03	胼胝體發育不全症	245-246
04	脊髓小腦退化性動作協調障礙	247-257
05	亨丁頓舞蹈症	258-261
06	結節性硬化症	262-266
07	多發性硬化症	267-269
08	趙葦格氏症	270-274
09	瑞特氏症	275-277
10	脊髓性肌肉萎縮症	278-282
11	緬克斯症候群	283-286
12	肌萎縮性側索硬化症 (運動神經元疾病 / 漸凍人).....	287-288
13	進行性神經性腓骨萎縮症	289-291
14	GM1/GM2 神經節苷脂儲積症	292-296

第七章

腦部或神經病變

15	萊希－尼亨症候群	297-298
16	涎酸酵素缺乏症	299-301
17	先天性痛不敏感合併無汗症	302-304
18	下視丘功能障礙症候群	305-307
19	Miller-Dieker 症候群	308-310
20	神經元蠟樣脂褐質儲積症	311-316
21	Wolfram 症候群	317-320
22	遺傳性痙攣性下身麻痺	321-337
23	Joubert 氏症候群（家族性小腦蚓部發育不全）	338-343
24	甘迺迪氏症	344-346
	病名索引	348-351

第一章 1

胺基酸 / 有機酸代謝異常





01

苯酮尿症

*Phenylketonuria; PKU- Phenylalanine Hydroxylase;
PAH Deficiency*

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 (12q23.2) 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。

以我國國民健康署的公告，1984 至 2014 年共篩檢 6,914,619 名新生兒，以此估算台灣地區的苯酮尿症的發生率約為 1/28,691。

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 至 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、麵及人工甘味劑阿斯巴甜 (Aspartame) 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 至 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,

苯酮尿症

Phenylketonuria(PKU)

Chu KL, Chien YH, Wei ML, Wu ST, Wang SF, Hwu WL. J FormosMed Assoc. 2006
Nov;105(11):882-6.

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章



02

高胱胺酸尿症

Homocystinuria

一、病因學：

人體所攝取的蛋白質中含有 0.3% 到 5% 的甲硫胺酸 (Methionine)，而部分的甲硫胺酸作為我們身體蛋白質的合成，而大部分的甲硫胺酸則是經由硫化作用 (MAT) 形成 S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosylmethionine)，最後再轉成高半胱胺酸 (Homocysteine)，在形成高半胱胺酸後，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胺酸 (Met)，第三種是氧化形成高胱胺酸 (Homocystine)，第四種方式則是藉胱硫醚合成酶 (Cystathionine- β -synthase; 簡稱 CBS) 代謝成半胱胺酸 (Cysteine)。

發生高胱胺酸尿症的最多數原因為 CBS 酵素的功能不足，造成高半胱胺酸 (Homocysteine) 無法順利合成胱胺酸 (Cystine; Cys)，造成體內甲硫胺酸 (Methionine; Met)、高胱胺酸 (Homocystine; Hcy)、高半胱胺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胺酸，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胺酸尿症的發生率約為 1/500,000，蘭嶼發生率偏高，預估為 1/240。

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，其下一代每一胎不分性別有 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 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	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。 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。

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胺酸的含量濃度偏高時，即應進一步接受複查。若甲硫胺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；其血中高胱胺酸濃度會升高，尿中會出現高胱胺酸。

六、治療：

部分高胱胺酸尿症患者可服用葉酸，葉酸具有增加再次甲基化 (Remethylation) 的功能，可促進高胱胺酸代謝成甲硫胺酸，患者在服用高劑量的維生素 B6 (VitB6) 之後，血中的甲硫胺酸及尿中高胱胺酸會降低，另有研究指出口服甜菜鹼 (Betain) 可將高胱胺酸轉變成甲硫胺酸。如果患者對維生素 B6 沒有反應，在治療上則需採飲食控制，以嚴格限制甲硫胺酸的攝取。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，以降低血中的甲硫胺酸及尿中的高胱胺酸濃度，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胺酸飲食限制之前，應該嘗試每天給予 25 ~ 100 mg 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胺酸和高胱胺酸降低時，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 1000 mg 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。



03

遺傳性高酪胺酸血症

Hereditary Tyrosinemia

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 hydrolase, 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 (15q25.1)。酪胺酸血症第二型主要是因為體內缺乏酪胺酸轉胺酶 (Tyrosine aminotransferase, TAT) 所造成，目前已知 TAT 基因位於人體第 16 對染色體的長臂上 (16q22.2)。酪胺酸血症第三型主要是因為 4 羥基苯雙加氧酶 (4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase, HPD) 缺乏所造成，目前已知 HPD 基因位於人體第 12 對染色體的長臂上 (12q24.31)。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。

遺傳性高酪胺酸血症

Hereditary Tyrosinemia

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

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) 水解酶 (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、高血壓及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 16 ~ 20 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 ρ -羥基苯丙酮酸 (ρ -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。



04

高甲硫胺酸血症

Hypermethioninemia

(Methionine Adenosyltransferase Deficiency; MAT)

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，位於第 10 對長臂上 (10q22.3) 體染色體之 MAT1A 基因突變為造成高甲硫胺酸血症之主要原因，此遺傳模式可以為體染色體顯性遺傳或體染色體隱性遺傳。根據 Mudd 等人 (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，其中確認為高甲硫胺酸血症的患兒共 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.

05

楓糖漿尿症

Maple Syrup Urine Disease(MSUD)

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 α -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。依據衛生福利部國民健康署的通報資料顯示，迄 2015 年 9 月止國內約有 37 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。目前已知

至少有 3 個基因：第 19 對長臂 (19q13) 染色體上的 BCKDHA 基因、第 6 對長臂 (6q14) 染色體的 BCKDHB 基因及第一對短臂 (1p21) 染色體上的 DBT 基因與此疾病有關。

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 至 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 至 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、異白胺酸及頤胺酸濃度會降低，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 這個蛋白質同時為下列三種酵素組成的一部分；支鏈 α - 酮酸脫氫酶複合物 branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex(BCKDC), 丙酮酸脫氫酶複合體 pyruvate dehydrogenase complex(PDC), 和 α - 酮戊二酸脫氫酶複合體 alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex(KGDC)，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. 經由靜脈注射給予葡萄糖點滴液，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. 血液透析，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。

認識 罕見疾病 (一)

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，患童也有可能可健康的成長，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。



06

非酮性高甘胺酸血症

Nonketotic Hyperglycinemia

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與編碼 P 蛋白 (GLDC 基因)、T 蛋白 (GCST 基因) 等基因突變有關，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中都有可能發生。

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。

非酮性高甘胺酸血症 *Nonketotic Hyperglycinemia*

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。

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章



07

胱胺酸症

Cystinosis

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。

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 cystine 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。通常在 6 個月大時發現有生長遲緩的現象。患者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內分泌失調症狀。患者智力正常，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氨酸的結晶體，通常只會出現畏光的症狀。

五、診斷：

可運用胱氨酸蛋白質結合技術 (Cystine binding protein assay)，檢測血中白血球的胱氨酸 (Cystine) 濃度；腎病變型 / 幼兒型的數值常為正常人的 50 至 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氨酸濃度。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：

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。

認識 罕見疾病 (一)

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，仍不會產生范可尼氏症候群，但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) 為人體的必需胺基酸，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-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase (PTS) 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-OHTryptophan 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。

以我國國民健康署的公告，1984 至 2014 年共篩檢 6,914,619 名新生兒，以此估算台灣地區的苯酮尿症的發生率約為 1/28,691，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，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 至 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

苯酮尿症－四氫基喋呤缺乏症 *Phenylketonuria; PKU-Tetrahydrobiopterin; BH4 Deficiency*

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。

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

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(10 mg BH4 • 2HCl、50 mg ascorbic acid、25 mg 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°C)，未開封的 BH4

苯酮尿症－四氫基喋呤缺乏症 *Phenylketonuria; PKU-Tetrahydrobiopterin; BH4 Deficiency*

於 -20°C 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(100 mg Sapropterin Dihydrochloride) 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 : 100 mg/Oxitriptan) :

飯後口服以小劑量慢慢往上加量，最大不可超過使用 10 mg/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(100 mg Levodopa、25 mg Carbidopa/tab) 或 Madopar(200 mg Levodopa、50 mg 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，

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

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，經新生兒篩檢發現的個案，開始飲食治療的時間平均為 46 天 (17 ~ 127 天)，追蹤到 6 歲時，患童的平均智商為 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，可利用腦部核磁共振掃描來更準確地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 BH4 型的患者，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,

苯酮尿症－四氫基喋呤缺乏症 *Phenylketonuria; PKU-Tetrahydrobiopterin; BH4 Deficiency*

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

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章



09

高離氨基酸血症

Hyperlysinemia

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 α -aminoadipic semialdehyde synthase(AASS) 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 α -Aminoadipic semialdehyde synthase gene(AASS)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，可達 15000 mmol/mol creatinine (一般正常值為 <70 mmol/mol creatinine)。進一步的胺基酸分析，可發現酵母氨酸 (Saccharopine)、高精氨酸 (Homoarginine)、二氨基己二酸 (2-Amino adipic acid)、及六氫菸鹼酸 (Pipelicolic acid) 等的堆積。

在其他體液的檢查上，患者血漿中的離氨酸值可能高達 1700 μ mol/l (正常值 < 200 μ mol/l)，腦脊髓液則可能高達 270 μ mol/l (正常值 < 28 μ mol/l)。可

認識 罕見疾病 (一)

經皮膚或組織切片細胞，進行酵素活性的檢測。

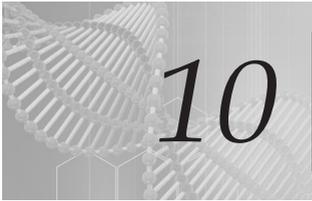
當患者發生高離氨酸血症 (Hyperlysinemia) 時，同時也可觀察到血液中
瓜啞酸上升的現象。當尿中離氨酸增加 (Hyperlysinuria) 但並無高離氨酸血症
(Hyperlysinemia) 時，可能推測為腎小管缺陷所致，通常被視為二鹽基胺基酸
(Dibasic amino acids) 運輸的缺乏，並可與此症做一辨別上的診斷。

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。



10

組胺酸血症

Histidinemia

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。

人類的組氨酸解氨酶基因 (Histidine ammonia-lyase; HAL) 位於第十二號染色體長臂 (12q23.1)，HAL 為單份基因 (Single-copy gene)，長度有 23 Kb，由 22 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 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／尿酸濃度下降。血液中組胺酸的濃度可能升高至 290 ~ 1420 μ M(正常值 70 ~ 120 μ 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) 檢驗尿中代謝物咪唑丙酮酸 (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。



11

甲基丙二酸血症

Methylmalonic Acidemia (MMA)

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，造成代謝異常之基因位在第 6 對染色體短臂上，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、中性球低下、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。

甲基丙二酸血症 *Methylmalonic Acidemia (MMA)*

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

依照維生素對 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。

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，亦可考慮使用降血氨藥如 Carbaglu (Carglumatic acid) 等以降低血氨。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 gm/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 ~ 1.5 g/kg/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 ~ 100 mg/kg/24hr) 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、尿或血片甲基丙二酸及生長發育情形。

甲基丙二酸血症 *Methylmalonic Acidemia (MMA)*

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 ~ 2 g/kg/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 (mut^o) 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。

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章



12

異戊酸血症

Isovaleric Acidemia (IVA)

一、病因學：

由於粒線體中異戊醯 A 去氫酶 (Isovaleryl-CoA dehydrogenase) 缺乏所造成此酵素缺乏的主要原因是位在第 15 對長臂 (15q15.1) 染色體上的 Isovaleryl-CoA dehydrogenase gene (IVD) 突變所致。此酵素的作用是負責白胺酸 (Leucine) 代謝的第三步驟，將異戊醯輔酶 A (Isovaleryl-CoA) 轉化成 3- 甲基巴豆醯基輔酶 A (3-methylcrotonyl-CoA)。此一酵素的缺乏將導致白胺酸無法進行正常代謝，而造成異戊醯輔酶 A 堆積，進而產生異戊酸 (Isovaleric acid) 與其他的代謝物，如 3- 羥基戊酸 (3-Hydroxyvaleric acid) 及 N-異戊酰甘胺酸 (N-isovalerylglycine)。

異戊酸亦可與肉鹼 (Carnitine) 結合產生異戊醯肉鹼 (Isovaleryl-carnitine)，此物 (C5-acylcarnitine) 可經由串聯質譜儀偵測到。甘胺酸 (Glycine) 和肉鹼會將有毒的異戊酸轉變成無毒的 N-異戊酰甘胺酸 (N-isovalerylglycine) 及異戊醯肉鹼 (Isovaleryl-carnitine) 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，已發現 2 位新個案。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醢肉鹼 (C5-Isovaleryl carnitine) 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，除了小兒遺傳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 去氫酵素 (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，移除過多異戊酸，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；另外可補充甘胺酸及肉鹼等藥物，及定期 1～3 個月檢查血中異戊醯肉鹼及尿中異戊酸、異戊酸酰甘胺酸含量，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。



13

丙酸血症

Propionic Acidemia(PA)

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殼 (Caudate nucleus)、蒼白球 (Globus pallidus) 易有梗塞的傾向。

二、發生率：

在美國約為 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，有 2 種基因缺陷可能會致病，分別是第 13 對染色體上 13q32.3 的 PCCA 基因突變；或第 3 對染色體上 3q22.3 位置的 PCCB 基因產生突變。通常表示父母親為各帶一個突變的基因，屬於臨床症狀的帶因者，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：

丙酸血症的發生可以是新生兒型或晚發型，新生兒型較常見。大部份的患者在出生後幾個星期即產生症狀，出現餵食情況差、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，於攝取高蛋白飲食後以突然發作呈現。實驗室檢查會出現代謝性酸中毒、酮尿、血糖過低、高血氨及全血球減少症 (Pancytopenia) 等情況。若合併腦部基底核梗塞會導致肌肉張力不全與手足徐動。此外，有患者出現心肌病變等。極少數個案可能沒有代謝性代償性失調或神經認知功能方面的症狀，只有心肌病變或心律不整。

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的經驗。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至醫院求診。

即使在同一家庭內，罹病患者之間的發病時間、嚴重度、發病形式也不盡相同。

影響的系統	症狀
代謝上的表徵	呼吸停止 (Apneas)、低血糖 (Hypoglycemia)、餵食情況差 (Poor feeding)、嘔吐 (Vomiting)
神經學上的表徵	呆滯 / 嗜睡 (Lethargy) → 昏迷 (Coma) → 死亡 (Death) 嬰兒期的肌肉張力低下 (Infantile hypotonia)、新生兒期癲癇 (約 30% 患者) (Neonatal seizures)、智能遲緩 (Mental retardation)
血液學上的表徵	念珠球菌造成重覆性的感染 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，並有很高的陰離子隙 (Anion gap) (大於 20 毫克當量 / 升)，酮酸中毒 (Ketosis)，低血糖 (Hypoglycemia)，中性球低下 (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 (Pxoaloacetic 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：

急性期首重停止蛋白質供應，並給予足夠能量以避免代謝失調加劇，並以支持性療法，如改善脫水、電解質不平衡及代謝性酸中毒現象，並避免便秘。可適量投予口服抗生素新黴素 (Neomycin)。關於血氨值上升，可以考慮使用降血氨藥如 Carbuglu (Carbglumic acid) 等以降低血氨。若血中氨值無法盡速控制，需要以血液透析改善血中丙酸與血氨的值。另外，有機酸堆積會造成肉鹼 (Carnitine) 缺乏，必須補充左旋肉鹼 (L-carnitine)。

長期治療上，此症患者須限制蛋白質攝取，尤其是會產生甲酸的氨基酸，因此除少量一般飲食之外，另可給予特殊配方奶粉 MMA/PA Anamix 以提供足夠生長所需的蛋白質及熱量供應。此奶粉不含異白胺酸 (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。

對於反覆發病、高血氨情況無法控制及生長遲滯的患者，可考慮肝臟移植 (Orthotopic liver transplantation, OST)，以降低發病頻率，提升患者的生活品質，改善擴張型心肌病變 (Dilated cardiomyopathy) 的情況。



14

戊二酸血症 第一型

Glutaric Aciduria Type I (GA1)

一、病因學：

是一種胺基酸代謝異常的遺傳疾病，主要是因為在第 19 對短臂染色體 (19p13.13) 上的戊二基輔酶 A 去氫酵素 (Glutaryl-CoA Dehydrogenase, GCDH) 基因突變所導致。此酵素與分解離胺酸 (Lysine) 與色胺酸 (Tryptophan) 以及羥離胺酸 (Hydroxylysine) 代謝途徑中的酵素有關。當 GCDH 此酵素缺陷時會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 羥基戊二酸 (3-Hydroxyglutaric) 及戊烯二酸 (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輔酶黃素腺嘌呤二核苷酸(FAD)。人類的GCDH基因位於染色體19p13.13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，為沒有臨床症狀的帶因者，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 運動障礙 (Dyskinesia) 漸進式的手足舞蹈症 (Choreoathetosis) 肌肉低張 (Dystonia) 到僵硬 / 麻痺 / 角弓反張 (Opisthotonus, 四肢向外翻轉, 身體呈弓狀)。 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 / 雷氏 (Reye) 症候群 可能遭受嚴重腦部損害被誤認為腦性麻痺 可能突然間不醒人事 / 昏睡好幾個小時 急性代謝症狀 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 血糖過低 / 中度~重度的酸中毒 / 高血氨
兩歲之前	也許正常 也可能有無症狀的巨腦

五、診斷：

至於國內目前治療的準則，國健署曾訂定 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 (Glutarylcarntine; C5DC) 的含量。如果 C5DC > 0.23 μ 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

認識 罕見疾病 (一)

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 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 (1 gm/day) 3 羥基戊二酸 (3-hydroxyglutaric acid) 提高	戊二酸升高，尤其是攝取大量的離胺酸之後。 C5DC-carnitine 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 個月檢查血中戊二醯肉鹼、離胺酸與色胺酸含量、尿中戊二酸含量、腦部

戊二酸血症 第一型 *Glutaric Aciduria Type I*

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 ~ 300 mg/day。曾有人建議補充維生素 B2 可增進 GCDH 之酵素作用，但並未被證實有效。補充肉鹼 50 ~ 100 mg/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。

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章



15

3- 氫基 -3- 甲基戊二酸血症 (白胺酸代謝異常)

3-Hydroxy-3-methyl-glutaric Acidemia

一、病因學：

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 3- 氫基 -3- 甲基戊二酸酶 (3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase, HMGCL) 所導致，此酵素缺乏主要是因為位在第一對短臂 (1p36.11) 染色體上的基因 HMGCL 突變所造成。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。

二、發生率：

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。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：

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

3- 氫基 -3- 甲基戊二酸血症（白胺酸代謝異常） *3-Hydroxy-3-methyl-glutaric Acidemia*

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

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。

五、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，尿中 3-Hydroxy-3-methylglutaric acid、3-Methylglutaric acid、3-Hydroxyisovaleric acid 等有機酸的數值可能升高。必要時可測定表皮細胞中酵素活性以確認診斷。

六、治療：

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。幼兒期主要飲食內容為一般奶粉、特殊奶粉與多醣碳水化合物化合物的組合，而其比例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。

七、預後：

在長期照護上，此症患者需維持熱量供應的穩定，維持生活作息的規律十分重要，三餐宜定時攝食，睡前也宜食用宵夜，讓患者即使在睡眠中也能有足夠的熱量維持血糖。

避免長期飢餓，因飢餓會使血糖降低，並導致蛋白質與脂肪分解產生熱量，在此過程中會產生有害人體之有機酸。若患者無法及時補充熱量以提高血糖濃度，將因酸中毒而昏迷，甚至死亡。此外，此症患者也會影響酮體 (Ketone body) 的形成，所以有可能發生低血糖現象，若無法及時給予靜脈注射補充葡萄糖，將可能導致死亡。

外出、旅遊、運動或居家時，應隨時備有高熱量食品 (例如糖果類，大多都可以自由的食用，也可以當作點心)，可因應低血糖狀況之發生。若因腸胃炎或其它原因無法進食時，需施以靜脈注射葡萄糖液以維持血糖之恆定。



16

多發性羧化酶缺乏症 (多發性生物素酵素缺乏症)

Multiple Carboxylase Deficiency

一、病因學：

生物素 (Biotin) 為人體所需的水溶性維生素，又稱維生素 H、維生素 B7、輔酶 R (Coenzyme R) 等，於脂肪合成、醣質新生等反應途徑中扮演重要角色，並藉由生物素酵素 (Biotinidase) 的作用，將生物素胺酸 (Biocytin) 切割為生物素，以維持足夠發生作用的量；而生物素酵素的缺損，將導致生物素的不足，以及將生物素作為輔酶的羧化酶功能不足。

人體中主要有四種羧化酶，有賴生物素以作為輔酶的角色，包括：丙酮酸羧化酶 (Pyruvate carboxylase)、丙基輔酶 A 羧化酶 (Propionyl-CoA carboxylase)、3-甲基巴豆醯輔酶 A 羧化酶 (3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase) 與乙酰輔酶 A 羧化酶 (Acetyl-CoA carboxylase)。

這些生物素輔酶酵素 (羧化酶) 在代謝上扮演重要的角色，若發生功能不足，將造成脂肪酸合成、胺基酸代謝與醣質新生的異常，造成神經、皮膚、免疫與眼睛等方面異常的臨床表徵，而患者間臨床表徵的嚴重程度，將依酵素功能的完全或部份缺乏而定。

二、發生率：

根據對生物素酵素缺乏所進行的跨國篩檢研究 (Wolf, 1991) 中發現，其整體的疾病發生率約為 1/137,401，一般族群中的帶因率約為 1/120。在美國之發生率約為每 1/87,000 個新生兒。目前此症已列為我國公告罕見疾病，據估國內的發生率應小於 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) 完全生物素酵素缺乏症 (酵素活性為正常活性的 10% 以下)

症狀通常出現在出生 1 星期～ 10 歲間，發病的平均年齡在 3～6 個月間。患者常呈現多樣的神經與皮膚症狀；最常見的症狀為癲癇與肌肉張力低。癲癇通常為肌陣攣，可能是大發作也可能是部分發作。年紀較大發病的患者時常呈現運動失調與發展遲緩。眼睛方面的問題有視神經萎縮；聽力方面可能出現聽力喪失；76% 未治療而出現聽力喪失者，即便使用生物素治療仍無法完全復原。皮膚症狀包括：皮膚疹、掉髮與因免疫功能不全導致復發性病毒與黴菌感染。呼吸道問題如：換氣過度、喉頭喘鳴聲與呼吸暫停，它亦有可能是嬰兒猝死的原因之一。少數患者直到青少年期才發病，表現出突發性的視力喪失並伴隨視神經萎縮與痙攣性下半身輕癱，經過幾個月的治療後，眼睛與神經症狀皆能獲得改善。除此，也有某些患者在青少年期以前發生輕癱與眼睛問題。

(二) 部份生物素酵素缺乏症 (酵素活性為正常活性的 10%～30%)

患者約在 6 個月大時，可能在一次腸胃炎期間，出現肌肉張力低、皮膚疹與掉髮。當給予生物素治療後，症狀即可消除。這些症狀僅在面臨壓力事件 (如：感染) 時發生。

多發性羧化酶缺乏症（多發性生物素酵素缺乏症） *Multiple Carboxylase Deficiency*

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

五、診斷：

經新生兒篩檢的串聯質譜儀技術將可能作為早期篩檢，在進一步的確認診斷中，尿液的有機酸可能發現 3 羥基異戊酸 (3-Hydroxyisovaleric acid) 顯著升高，而 3-甲基丁烯甘胺酸 (3-Methylcrotonylglycine) 與乳酸 (Lactic acid) 通常也會升高，某些患者則因慢性乳酸血症而被確認出來。

藉加入生物素後培養淋巴細胞的多寡，來檢測細胞的羧化酶活性，可快速辨別出此病。進行 HLCS 基因突變分析可作為確認診斷的方法。

六、治療：

治療方式為口服生物素，治療與預防臨床表徵的發生，但視神經與聽神經功能則未必能完全治癒。痙攣性下半身輕癱一旦發生則難以改善。

七、預後：

經過治療之後，通常預後良好且擁有正常的生活。若未經適當治療，則可能導致永久的神經、眼睛與聽力的傷害。儘管此病非常罕見，若能早期確認，及時治療，將可獲得良好的預後。

參考資料：

- Biotinidase deficiency. Wolf B, Heard GS. Adv Pediatr. 1991;38:1-21. Review



17

高脯胺酸血症

Hyperprolinemia

一、病因學：

為一先天代謝異常的遺傳疾病，由於代謝脯胺酸 (Proline) 的酵素功能不足，導致血中脯胺酸，以及尿中脯胺酸、羥脯胺酸、甘胺酸等數值的上升。臨床上依其缺陷酵素不同，可分為兩型。

1. 高脯胺酸血症第一型 (Hyperprolinemia Type I)：

因脯胺酸脫氫酵素 (Proline dehydrogenase；一種粒線體內膜酵素) 的缺陷，其作用在於可催化脯胺酸變成 P5C(Pyroline 5-carboxylate)，若此酵素發生缺陷可在血液、尿液以及腦脊髓液中發現脯胺酸的含量增高，但通常不會超過 $2000 \mu\text{M}$ (正常值為 $100\text{-}450 \mu\text{M}$)。

目前已知的致病基因為位於第 22 對染色體 22q11.2 位置上的 PRODH 基因。有的個案可能出現癲癇、智能障礙或神經心理上的異常。

2. 高脯胺酸血症第二型 (Hyperprolinemia Type II)：

此型較第一型更為罕見，因位於第 1 對染色體 1p36 位置上的基因 P5CDH (Pyroline-5-carboxylate dehydrogenase; 一種粒線體內膜酵素) 發生突變，使催化脯胺酸轉變成麩胺酸 (Glutamate) 的過程發生異常，造成血液、尿液以及腦脊髓中的脯胺酸含量增高，常超過 $2000 \mu\text{M}$ 。個案的疾病嚴重度差異較大，雖然有的個案可能出現類似第一型的神經心理上的臨床表徵，但總括來說是屬於良性的疾病。

一般來說，此症不論分型預後都相當良好，患者通常不會有心智遲緩的現象，也不需要接受特殊的飲食治療。

二、發生率：

發生率低，再者由於臨床表徵較為輕微，有的個案甚至可能不會出現有害的症狀而接受診斷，因此疾病的發生率尚不明確。目前此症已列為我國公告罕見疾病，據估國內的發生率應小於 1/10,000 以下。

三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳疾病，表示父母親各帶一個突變的基因。第一型的帶因者可能出現血漿脯胺酸輕微上升的現象，但第二型的帶因者則不會。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：

有的個案可能出現癲癇、智能障礙或神經心理上的異常。但多數不會導致心智遲緩等問題。

五、診斷：

利用血液、尿液以及腦脊髓液進行胺基酸分析，可以確認診斷，目前較不可能直接執行酵素分析，因為此酵素並不存在於白血球 (Leukocytes) 或是皮膚的纖維母細胞 (Skin fibroblasts) 中，國內已有機構可施行此症之基因檢查。

六、治療：

通常不需要接受特定的治療。

七、預後：

個案通常預後良好且擁有正常的生活。

第二章 2

先天性尿素循環代謝異常





01

瓜胺酸血症

Citrullinemia

一、病因學：

為先天代謝異常的遺傳疾病，患者因代謝瓜胺酸 (Citrulline) 的基因突變，導致血中瓜胺酸濃度的持續上升，出現高血氨等異常的臨床表徵。瓜胺酸代謝異常的相關疾病包括：瓜胺酸血症第一型 (Citrullinemia Type I)、瓜胺酸血症第二型 (Citrullinemia Type II)、與精胺丁二酸酵素缺乏症 (Argininosuccinic Aciduria) 等。

二、發生率：

目前瓜胺酸血症已列為我國公告罕見疾病，台灣地區的發生率約為 1/14,000。而以台大醫院新生兒篩檢中心的經驗來看，我們在 8 年間篩檢了 55 萬個新生兒，確認為瓜胺酸血症的患兒共 24 人 (發生率為 1/22,900)，其中罹患嚴重瓜胺酸血症第一型的共有 2 人，屬於第二型瓜胺酸血症新生兒期發作型的患兒共 8 人。

三、遺傳模式：

瓜胺酸血症第一型與第二型，皆為體染色體隱性遺傳的疾病，表示父母親為各帶一個突變的基因，為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) 瓜胺酸血症第一型 (Citrullinemia Type I)：

為尿素循環障礙 (Urea Cycle disorder) 的疾病之一，因位於第 9 對短臂 (9q34.11) 染色體精胺丁二酸合成酵素 (Argininosuccinate synthetase；ASS) 基因突變使酵素的功能異常所導致；患者常因無法代謝血氨，而造成高血氨症。患者發病的時間變異很大，有的在出生 24 小時便會出現症狀，但亦有至幼兒期或更晚才發病的例子。若在新生兒期發病，早期的一般症狀是餵食欠佳、嘔吐、昏睡、焦躁不安、呼吸急促等，他們的病情通常會快速地變化，而表現出更嚴重的神經學與自律神經的問題，如果沒有適當的治療，大部份的病人都會死亡或產生併發症。幼兒期發病的病人，其症狀一般來說和嬰兒時期比較起來，比較沒有那麼嚴重。診斷時通常病人已經有明顯的腦部病變。到目前為止，並無法預測患者會於何時發病。

(二) 瓜胺酸血症第二型 (Citrullinemia Type II)：

此型是因為體內 Citrin 蛋白功能缺乏所引起。又可細分為新生兒期發作型 (Neonatal intrahepatic cholestatic cause by citrindeficiency；NICCD)，及成人期發作型 (Adult-onset Type II Citrullinemia)。

新生兒期發作型的患者在出生 1～5 個月間便會發生膽汁鬱積性黃疸，肝臟功能不正常，出現多種高胺基酸血症，半乳糖血症及脂肪肝等症狀。嚴重者會導

致生長遲緩，異常出血不止或貧血、低血糖，肝臟腫大，甚至肝臟衰竭。治療包括補充脂溶性維生素，盡量維持高蛋白高脂肪飲食。大部份病患症狀可在 1 ~ 2 歲後便會緩解。目前對於這些患者是否會演變為成人期發作型仍不清楚，需要長期追蹤以了解疾病演進並及早處理。

成人期發作型的患者會因為反覆的高血氨發作，而造成突然意識不安，行為異常，記憶喪失或其他神經精神症狀，甚至會導致抽搐或死亡。一般說來，成人期發作型好發於 20 ~ 50 歲，並可能會伴隨有其他肝臟問題。

五、診斷：

(一) 瓜胺酸血症第一型：

診斷方法包括檢驗血中血氨值、瓜胺酸值，及其他相關胺基酸與肝功能檢查。確認診斷的方式需以肝臟細胞或皮膚纖維芽細胞，以進行精胺丁二酸合成酵素的活性檢查，及抽血進行 ASS 基因突變檢測。

(二) 瓜胺酸血症第二型：

診斷方法包括檢驗血中血氨值、瓜胺酸值，及其他相關胺基酸與肝功能檢查。目前可做基因檢查來確認診斷，約有 80% 的個案可以找到 SLC25A13 基因的突變。

六、治療：

(一) 瓜胺酸血症第一型：

為避免及治療患者高血氨的症狀，可予以使用特殊藥物純安息香酸鈉

(Sodium benzoate) 和苯乙酸鹽 (Phenylacetate) 幫助體內排出血氨；當急性發作時，需格外注意到熱量及水份的供給充足，以避免血氨升高及顱內壓增加，當無法以藥物降低過高的血氨時，則需考慮進行血液透析。

在長期的治療上，患者需限制蛋白質的攝取，使用特殊奶粉補充生長發育所需，並使用特殊藥物以幫助血氨的排出，及定期監測血氨等數值。平時亦應避免感染，以防高血氨的問題發生。

(二) 瓜胺酸血症第二型：

多數新生兒期發作型患者，經由脂溶性維他命的補充，及採用無乳糖並含中鏈脂肪 (Middle-chain triglycerides; MCT) 的特殊奶粉，平均於 12 個月大時便能獲致良好的治療成效；少數個案甚至不需特定的治療，症狀也能逐漸的改善。

成人期發作型患者若經肝臟移植的治療，將可有效預防高血氨問題的發生，並矯正代謝異常的問題。研究發現口服精胺酸 (Arginine) 將可減少血氨的堆積，而減少熱量及增加蛋白質的攝取，則能改善高三酸甘油酯血症 (Hypertriglyceridemia)。

一般來說，尿素循環代謝障礙的患者 (包括瓜胺酸血症第一型) 為避免發生高血氨，宜採低蛋白／高熱量的飲食，但此一飲食方式卻對 Citrin 蛋白功能缺乏的瓜胺酸血症第二型有害；高熱量的飲食，將增加瓜胺酸血症第二型患者 NADH 的生成，干擾正常的尿素合成，並刺激檸檬酸—蘋果酸鹽 (Citrate-malate) 的運送，而導致高血氨、脂肪肝、高三酸甘油酯血症的發生，所以飲食反而是應該避免高熱量、高碳水化合物的飲食，增加蛋白質的攝取。如此能幫助減輕高三酸甘油酯血症的情況。

當瓜胺酸血症第二型患者發生急性症狀及腦水腫 (Brain edema) 的問題時，應避免注射甘油及果糖 (Glycerol and fructose)，以免因增加 NADH 的生成，而導致肝功能異常並產生有毒物質，進而造成腦水腫；一般建議美立妥注射劑 (Mannitol) 是較為安全的降腦壓的選擇。

七、預後：

瓜胺酸血症第一型患者平時應控制蛋白質的攝取，及避免感染問題的發生，並應定期返診追蹤，以監測生長發育、血氨及相關必需胺基酸的數值，以維持正常生理所需，平時應留意高血氨即將發生的表徵；包括：意識改變、頭痛、嗜睡 (Lethargy)、噁心 (Nausea)、嘔吐、食慾不佳、拒食 (Refusal to feed) 等。

瓜胺酸血症第二型患者平時可採高脂、高蛋白及低醣類的飲食，以減少空腹或禁食的情況，避免高血氨問題的發生。此外應避免飲酒或含酒精類的食物，以避免因酒精刺激酒精脫氫酶 (Alcohol Dehydrogenase; ADH) 在肝臟中的活性而促使 NADH 合成增加，產生有害物質。另外，關於用藥方面，應避免使用解熱鎮痛劑 (Acetaminophen) 及消化性潰瘍治療劑 (Rabeprazole)。曾有臨床個案報告描述此患者因使用此二類藥物而發病。因此如需用藥請務必詢問主治醫師，以確保用藥安全。



02

鳥胺酸氨甲醯基轉移酶缺乏症

Ornithine Transcarbamylase (OTC) Deficiency

一、病因學：

鳥胺酸氨甲醯基轉移酶缺乏症 (Ornithine Transcarbamylase deficiency) 是尿素循環代謝異常疾病中最為常見的一種，患者因鳥胺酸氨甲醯基轉移酶 (Ornithine Transcarbamylase; OTC) 的缺乏導致氨排除的能力下降，而造成高血氨。

氮大部分來自於蛋白質與胺基酸代謝，而尿素循環是體內移除氮的主要路徑。尿素循環主要在肝臟中進行，其反應有部份是在粒線體，有一部份是在細胞質裡面，以將有毒物質 (血氨)，轉換成較無毒物質 (尿素)，然後由尿液中排出。粒線體的代謝障礙亦可能影響尿素生成，導致高血氨症。

由於 OTC 缺失，造成氨基甲醯基磷酸 (Carbamyl phosphate) 與鳥胺酸 (Ornithine) 無法作用形成瓜胺酸 (Citrulline)，造成血清中鳥胺酸濃度上升，而氨基甲醯基磷酸 (Carbamyl phosphate) 堆積在粒線體或者細胞質中，作為氨基甲醯基磷酸合成酶 (Carbamyl phosphate synthetase ; CPS) II 反應中的基質，形成乳清酸 (Orotic acid)；此為嘧啶 (Pyrimidine) 生合成的中間物質，因此乳清酸會過度分泌在尿液中。而當尿素循環受損，導致排氨的能力下降，患者會有高血氨的情況出現。

OTC 基因位於 X 染色體短臂 Xp11.4 上，男性因只有一條 X 染色體，所以當遺傳到此一缺陷基因時便會患病。而女性帶因者的臨床表現則存在個別差異；這通常與 X 染色體有隨機性選擇不活化 (X-inactivation) 的表現有關，只有極少數的女性帶因者，會發生和男性罹病者一樣嚴重的臨床表徵。

二、發生率：

尿素循環代謝異常疾病的整體發生率約為 1/20,000。尿素循環代謝障礙疾病在台灣的發生率目前尚不明確，推估我國發生率可能約在 1/50,000，但由於疾病診斷不易且死亡率高，應該還有個案沒有得到適當的診斷。

在美國，OTC 缺乏症的發生率約為 1/80,000 個活產新生兒，這並不包括未被發現的晚發型患者；而此症令人難以理解的一點亦在於其不明確的發病年齡，患者有可能遲至 40～50 歲或者更晚的年紀發病，此外，若臨床上發病時間愈早，病況通常愈嚴重。

三、遺傳模式：

有別於其他尿素循環代謝異常疾病，OTC 缺乏症為 X 染色體性聯隱性遺傳；是指缺陷基因是位在 X 性染色體上，男性因只有一條 X 染色體，所以當遺傳到此一缺陷基因時便會患病。

女性有兩條 X 染色體，但因 X 染色體有隨機性選擇不活化的表現，造成女性帶因者的臨床表現存在個別差異。女性帶因者的下一代若為男生，每一胎有 50% 的機率患病，50% 的機率正常；下一代若為女生，則每一胎有 50% 的機率為帶因者，50% 的機率正常。

而對某些發病患者家族進行基因分析發現，有些患者為自發性的突變，並非遺傳所致。

鳥胺酸氨甲醯基轉移酶缺乏症

Ornithine Transcarbamylase (OTC) Deficiency

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

四、臨床症狀：

OTC 缺乏症的臨床表現很複雜，男性患者通常於嬰兒時期發病，也可能在任何年齡發病；女性帶因者於小時候可能無症狀出現，但也有可能嚴重發病。

造成高血氨的原因很多，尿素循環中的酵素缺失都可能導致高血氨，在表現、診斷及治療上都有不同。當出現下列症狀時，表示身體可能處於高血氨的狀態：厭食、易怒、呼吸急促、昏睡、嘔吐、定向障礙 (Disorientation)、疲倦、昏迷、腦水腫等，若未接受適當治療，將可能導致死亡。

症狀與嚴重程度依個人的情況而不同。一般而言可能會出現高血氨及生長遲緩。若因高血氨導致腦水腫，可能造成視神經乳頭水腫 (Papilledema) 及顱內壓增加。

肺臟方面，可能會有呼吸急促或過強的情形，晚期也許會呼吸暫停或衰竭。可能發生中度肝腫大的現象。神經方面，可能會有協調不佳、交替運動障礙 (Dysdiadochokinesia)、張力過低或過強、運動失調、顫抖、抽筋、昏睡。併發症主要為神經病變，包括智力障礙、急性高血氨昏迷甚或死亡。

五、診斷：

對於出現症狀的患者，首要即是測量血中氨的濃度。再者是測量血中胺基酸濃度，患者之鳥胺酸 (Ornithine)、穀胺醯胺 (Glutamine)、丙胺酸 (Alanine) 值上升，瓜胺酸 (Citrulline)、精胺酸 (Arginine) 值下降。患者尿液中的胺基酸濃度、有機酸濃度也可當作參考值。

除了高血氨之外，臨床上以血片或尿中乳清酸 (Orotic acid) 濃度做為確認診

斷。此檢驗也可用於發現無症狀的帶因者。

此外可經分子生物技術，進行基因檢測；若已確認基因突變的位置，於下次懷孕時可採絨毛膜或抽取羊水，以進行產前的基因檢測。

六、治療：

為避免及治療患者高血氨的症狀，可予以使用特殊藥物純安息香酸鈉 (Sodium Benzoate) 和苯乙酸鹽 (Phenylacetate) 幫助體內排出血氨；當急性發作時，需格外注意到熱量、蛋白質及水份的供給充足，避免顱內壓的升高發生，當無法以藥物降低過高的血氨時，則需考慮進行血液透析。

在長期的治療上，患者需限制蛋白質的攝取 (低蛋白飲食)，使用特殊奶粉補充生長發育所需，並使用特殊藥物以幫助血氨的排出，此外需定期返診，監測血氨等數值，評估生長發育情形。平時亦應避免感染，以防高血氨的問題發生。

七、預後：

患者的預後和年齡以及診斷時的病況有關。在新生兒時期就有症狀的患者，其預後是較差的，治療後多數患者仍會有一些明顯的併發症。有些患者可以考慮接受肝臟移植，以提供較好的預後情況。

參考資料

- Medscape: <http://emedicine.medscape.com/article/950672-overview>

03

乙醯穀胺酸合成酶缺乏症

Nitroacetylglutamate Synthetase (NAGS) Deficiency

一、病因學：

N-乙醯穀胺酸合成酶缺乏症是尿素循環代謝異常的其中一種，這些疾病是由於酵素缺乏而造成高血氨的問題發生。N-乙醯穀胺酸合成酶 (N-acetylglutamate synthetases; NAGS) 表現於肝臟，參與乙醯輔酶 A (Acetyl-coenzyme A) 和穀胺酸 (Glutamate) 轉變為 N-乙醯穀胺酸 (N-acetylglutamate; NAG) 和 CoA 之作用。NAG 擔任催化胺基甲醯基磷酸酶 (Carbamyl phosphate synthetases; CPS) 的任務，將 CPS 活化。因此，NAG 與 CPS 間結合的情況決定 CPS 的活性。NAGS 缺乏使得 NAG 合成不足，影響氨無法進入尿素循環代謝，導致丙胺酸 (Alanine)、穀胺醯胺酸 (Glutamine)、穀胺酸 (Glutamate) 及氨的堆積。若無進行治療，病情會逐漸嚴重。

氮大部分來自於蛋白質與胺基酸代謝，而尿素循環是體內移除氮的主要路徑。尿素循環主要在肝臟中表現，其反應有部份是在粒線體，有一部份是在細胞質裡面，能夠把有毒物質（血氨），轉換成較無毒物質（尿素），然後由小便中排出。粒腺體的代謝障礙可能影響尿素生成，導致高血氨症。總體而論，尿素循環是受到 NAG 合成速度的調控，此酵素催化劑 (NAG) 開啟氨進入尿素循環。

二、發生率：

尿素循環代謝異常疾病的整體發生率約為 1/20,000。尿素循環代謝障礙疾病在台灣的發生率目前尚不明確，推估我國發生率可能約在 1/50,000，但由於疾病診斷不易且死亡率高，應該還有個案沒有得到適當的診斷。

三、遺傳模式：

乙醯穀胺合成酶缺乏症為於第 17 對長臂 (17q21.31) 染色體 NAGS 基因突變所導致。此疾病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，為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：

尿素循環中的酵素缺失都可能導致高血氨，在表現、診斷及治療上都有不同。當出現下列症狀時，表示身體可能處於高血氨的狀態：厭食、易怒、呼吸急促、昏睡、嘔吐、定向障礙 (Disorientation)、疲倦、昏迷、腦水腫等，若未接受適當治療，將可能導致死亡。

症狀與嚴重程度依個人的情況而不同。一般而言可能會出現高血氨及生長遲緩。若因高血氨導致腦水腫，可能造成視神經乳頭水腫 (Papilledema) 及顱內壓增加。

肺臟方面，可能會有呼吸急促或過強的情形，晚期也許會呼吸暫停或衰竭。肝臟方面可能發生中度肝腫大的現象。神經方面，可能會有協調不佳、交替運動障礙 (Dysdiadochokinesia)、張力過低或過強、運動失調、顫抖、抽筋、昏睡。併發症主要為神經病變，包括智力障礙、急性高血氨、昏迷甚或死亡。

五、診斷：

新生兒患者可能會有極高的血氨值，亦可能由於其他指標的數值升高才會

乙醯穀胺酸合成酶缺乏症 *Nitroacetylglutamate Synthetase (NAGS) Deficiency*

察覺高血氨。此外可抽血檢驗血中胺基酸的數值；丙胺酸 (Alanine) 及穀胺醯胺酸 (Glutamine) 值會上升。患者的尿液有機酸檢查，及尿中乳清酸 (Orotic acid) 濃度通常正常，但可以藉由相似症狀，及高血氨現象的有機酸代謝異常疾病作一辨別診斷。

確認診斷的方式為抽血進行 NAGS 基因檢測。肝臟切片進行酵素活性檢測的方式已經很少使用。而當懷疑患者發生腦水腫時，可進行腦部影像分析來進行確認。

六、治療：

目前有一降血氨藥 (Carbaglu ; Carglurnic acid) 為氨基甲酰磷酸合成酶 I Carbamoyl Phosphate Synthetase I (CPS1) 酵素的活化劑 (Activator)。目前歐盟及美國 FDA 已核准用於 NAGS 缺乏症患者。急性發作時，需格外注意到熱量、蛋白質及水份的供給充足，避免顱內壓的升高發生，當無法以藥物降低過高的血氨時，則需考慮進行血液透析。

在長期的治療上，患者需限制蛋白質的攝取 (低蛋白飲食)，使用特殊奶粉補充生長發育所需，並使用特殊藥物以幫助血氨的排出，此外需定期返診，監測血氨等數值，評估生長發育情形。平時亦應避免感染，以防高血氨的問題發生。

七、預後：

患者的預後和年齡以及診斷時的病況有關。在新生兒時期就有症狀的患者，其預後是較差的，治療後多數患者仍會有一些明顯的併發症。有些患者可以考慮接受肝臟移植，以提供較好的預後情況。

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章



04

精胺丁二酸酵素缺乏症

Argininosuccinic Aciduria

一、病因學：

這是類似瓜胺酸血症第一型的一種先天代謝異常疾病，因尿素循環功能障礙而引發高血氨，主要是位在第 7 對長臂 (7q11.21) 染色體之基因突變，導致精胺丁二酸酵素 (Argininosuccinase)，或稱精胺琥珀水解酵素 (Argininosuccinate Lyase；ASL) 缺乏所致。患者的臨床表徵差異性大；若未及時接受診斷及治療，患者可能會有非常高的機率導致死亡或嚴重的後遺症。

二、發生率：

此症據估發生率約為 1/70,000。尿素循環代謝障礙疾病在台灣的發生率目前尚不明確，推估我國發生率可能約在 1/50,000，但由於疾病診斷不易且死亡率高，應該還有個案沒有得到適當的診斷。

三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳的疾病，表示父母親為各帶一個突變的基因，但沒有臨床症狀表現的帶因者，其下一代每一胎不分性別將有 1/4 的機率罹患此症。

四、臨床症狀：

患者發病的時間變異很大，有的在出生 24 小時便會出現症狀，但亦有至幼

精胺丁二酸酵素缺乏症 *Argininosuccinic Aciduria*

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

兒期或更晚才發病的例子。若在新生兒期發病，早期的一般症狀是餵食欠佳、嘔吐、昏睡、焦躁不安、呼吸急促等等，患者還會有易碎、脆弱的頭髮 (Brittle hair)；病情往往會快速地變化，而表現出更嚴重的神經學與自律神經的問題。如果沒有適當的接受治療，大部份的患者將會導致死亡或產生嚴重的併發症。幼兒期發病的病人，其症狀一般來說和嬰兒時期比較起來，比較沒有那麼嚴重，但診斷時通常已經有明顯的腦部病變。而至目前為止，並無法預測患者會於何時發病。

五、診斷：

診斷方法包括檢驗血中血氨值，血中瓜胺酸值，精胺丁二酸 (Argininosuccinic acid) 數值上升及其他相關血中胺基酸與肝功能檢查。患者肝臟可能腫大，甚至產生纖維化的變化。

六、治療：

為避免及治療患者高血氨的症狀，可予以使用特殊藥物純安息香酸鈉 (Sodium Benzoate) 和苯乙酸鹽 (Phenylacetate) 幫助體內排出血氨；當急性發作時，需格外注意到熱量、蛋白質及水份的供給充足，避免顱內壓的升高發生，當無法以藥物降低過高的血氨時，則需考慮進行血液透析。另外，補充精胺酸也可改善

認識 罕見疾病 (一)

治療效果。

在長期的治療上，患者需限制蛋白質的攝取，使用特殊奶粉補充生長發育所需，並使用特殊藥物以幫助血氨的排出，及定期監測血氨等數值。平時亦應避免感染，以防高血氨的問題發生。

七、預後：

患者平時應避免攝入過量的蛋白質，預防感染問題的發生，並應定期返診追蹤，以監測生長發育、血氨及相關必需胺基酸的數值，以維持正常生理所需，平時應留意高血氨即將發生的表徵，包括：意識改變、頭痛、嗜睡、噁心、嘔吐、食慾不佳、拒食等。

第三章 3

其他代謝異常





01

肝醣儲積症

Glycogen Storage Disease(GSD)

一、病因學：

肝醣儲積症 (Glycogen Storage Disease ; GSD) 是一種罕見的先天遺傳代謝疾病，主要是由於患者體內無法正常代謝肝醣所致，全世界的發生率約為 1/100,000，在台灣還沒有確切的統計數字。

食物經過人體消化代謝後，會產生葡萄糖供給身體利用產生能量，剩餘的葡萄糖則以肝醣的型式儲存；當身體發現葡萄糖不夠時，便會分解肝醣釋放出葡萄糖，而肌肉與肝臟為合成肝醣最顯著的場所。肝醣儲積症的患者因基因缺陷無法利用肝醣，患者的肝臟與肌肉就像是只能入鈔卻不能發鈔的能量銀行，儲積的肝醣無法順利轉化成葡萄糖，經年累月下來，銀行就被這些能量鈔票給擠爆了。在肝醣代謝過程中的任何一個酵素出了問題都可能造成肝醣儲積症，現今已可分為至少 12 型以上。

二、發生率：

肝醣儲積症在台灣的发生率目前尚不明確，目前此症已列入衛福部公告罕見疾病名單中，據估發生率應為 1/10,000 以下。

三、遺傳模式：

除第 9 型其中一個亞型是性聯遺傳之外，其他型都是為體染色體隱性遺傳的疾病，表示父母親為各帶一個突變的基因，但沒有臨床症狀表現的帶因者，其下一代每一胎不分性別將有 25% 的機率罹患此症。

四、肝醣儲積症 I ~ IX：

肝醣儲積症之分型如下表，另分述 I ~ IV 型分述於表後：

肝臟型肝醣儲積症						
分型	疾病名稱	遺傳模式	基因名稱	致病缺陷	臨床表徵	備註
第一型 (Ia)	范傑爾凱氏症 (Von Gierke Disease)	體染色體隱性遺傳	G6PC	葡萄糖 - 六 - 磷酸酶 (Glucose-6-Phosphatase)	生長發育遲緩、肝腫大、低血糖，血中乳酸、膽固醇、三酸甘油酯、尿酸濃度升高。	常見，嚴重低血糖。
第一型 (Ib)		體染色體隱性遺傳	SLC37A4	葡萄糖 - 六 - 磷酸轉位酶 (Glucose-6-phosphatase translocase)	和 Ia 型相同，另有嗜中性白血球低下 (Neutropenia) 和嗜中性球功能障礙等症狀。	佔 Ia 型的 10%。

肝臟型肝醣儲積症						
第三型 (IIIa)	Cori 氏症 (Cori Disease)、Forbes 氏症 (Forbes Disease)	體染色體隱性遺傳	AGL	肝臟與肌肉中之肝醣去分支酶 (澱粉—一, 六—葡萄糖肝酶 Amylo-1,6glucosidase) 缺乏 (Debrancher deficiency)	患童有肝腫大、生長發育遲緩、肌肉無力、低血糖、高血脂等症狀, 轉胺酶 (Transaminase) 濃度升高; 肝臟方面的症狀後期可能發展至肝臟衰竭。	常見, 中度低血糖。
第三型 (IIIb)		體染色體隱性遺傳	AGL	肝臟中的肝醣去分支酶缺乏; 肌肉酵素活性正常。	肝臟方面的症狀和 IIIa 型相同, 沒有肌肉方面的症狀。	占第三型的 15%。
第四型 (IV)	安德森氏症 (Andersen Disease)	體染色體隱性遺傳	GBE1	肝醣分支酶 (Branching enzyme)	生長發育不良、肌肉張力低、肝腫大、脾腫大、進行性肝硬化 (通常於五歲前死亡), 轉胺酶濃度升高。	罕見, 有神經肌肉症狀。
第六型 (VI)	赫斯氏症 (Hers Disease)	體染色體隱性遺傳	PYGL	肝臟磷酸酶 (Liver phosphorylase)	肝腫大、典型程度低血糖、高血脂、酮酸血症 (Ketosis)。	罕見, 典型為良性肝醣儲積症, 但也有症狀嚴重的個案。
第九型 (IXa)	磷酸酶激酶缺乏症 (Phosphorylase Kinase Deficiency)	性聯隱性遺傳	PHKA2	磷酸酶激酶 (Phosphorylase Kinase)	肝腫大、輕度低血糖、高血脂、酮酸血症。	常見, 典型為良性肝醣儲積症, 但也有症狀嚴重的個案。
第 0 型 (0a)	肝醣合成酶缺乏症 (Glycogen synthase Deficiency)	體染色體隱性遺傳	GYS2	肝醣合成酶 (Glycogen synthase)	早晨倦怠、疲憊、空腹性低血糖、酮酸血症。	肝臟中的肝醣減少。

肝醣儲積症 Glycogen Storage Disease

肌肉型肝醣儲積症						
分型	疾病名稱	遺傳模式	基因名稱	致病缺陷	臨床表徵	備註
第二型 (II)	嬰兒型龐貝氏症 (Pompe Disease)	體染色體隱性遺傳	GAA	酸性 α -葡萄糖苷酶 (Acid α -glucosidase) ; 酸性麥芽糖酶 (Acid maltase)	心臟肥大、肌肉張力低、肝腫大，出生後 6 個月內發病。	常見，心肺衰竭導致 2 歲前死亡。
	年輕型龐貝氏症			肌肉病變、心病變，孩童時期發病。	酵素活性殘留。	
	年輕型龐貝氏症			肌肉病變、呼吸功能不足，成年後發病。	酵素活性殘留。	
(IIb)	Danon 氏症 (Danon Disease)	性聯顯性遺傳	LAMP2	第二型溶小體相關膜蛋白 (Lysosome-associated Membrane protein 2; LAMP2)	肥厚性心肌病變	罕見，X 染色體性聯遺傳。
	PRKAG2 缺乏症 (PRKAG2 Deficiency)	體染色體顯性遺傳	PRKAG2	腺苷單磷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase)	肥厚性心肌病變	體染色體顯性遺傳。
第五型 (V)	麥克阿德氏症 (McArdle Disease)	體染色體隱性遺傳	PYGM	肌磷酸酶 (Myophosphorylase)	運動耐受力缺乏、肌肉痙攣、疲勞感增加。	常見，好發於男性。
第七型 (VII)	Tarui 氏症 (Tarui Disease)	體染色體隱性遺傳	PFKM	磷酸果糖激酶 (Phosphofructokinase)	運動耐受力缺乏、肌肉痙攣、溶血性貧血、磯蛋白尿 (myoglobinuria)	好發於日本人及猶太人 (Ashkenazi Jews)

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

肌肉型肝醣儲積症						
	磷酸甘油酸激酶缺乏症 (Phosphoglycerate Kinase Deficiency)	性聯 隱性 遺傳	PGK1	磷酸甘油酸激酶 (Phosphoglycerate kinase)	和第五型相同	罕見，X 染色體性 聯遺傳
第十型 (X)	磷酸甘油酸轉位酶 缺乏症 (Phosphoglycerate Mutase Deficiency)	體染 色體 隱性 遺傳	PGAM2	磷酸甘油酸轉位酶的 M 次單元 (M subunit)	和第五型相同	罕見，大 多數患者 為非洲裔 美國人。
第十一 型 (XI)	乳酸脫氫酶缺乏症 (Lactate Dehydrogenase Deficiency)	體染 色體 隱性 遺傳	LDHA	乳酸脫氫酶的 M 次單 元	和第五型相同	罕見。

(一) 第一型肝醣儲積症

1. 病因學

又可分兩個亞型 Ia 與 Ib 型，Ia 型的致病基因為 G6PC，位於第 17 對染色體長臂 21(17q21) 的位置，此基因的蛋白質產物為葡萄糖一六—磷酸酶 (Glucose-6-phosphatase)。當缺乏葡萄糖一六—磷酸酶時，葡萄糖一六—磷酸無法轉化成葡萄糖。而 Ib 型致病基因 SLC37A4 的蛋白質產物為葡萄糖一六—磷酸轉位酶 (Glucose-6-phosphate translocase)。當基因缺陷時，便無法將葡萄糖一六—磷酸運送到細胞的內質網讓葡萄糖一六—磷酸酶轉化成葡萄糖，而造成大量的肝醣儲積在身體器官中。

2. 臨床表徵

第一型肝醣儲積症可能在出生後不久的新生兒期，因肝醣分解及調節作用的異常，無法順利轉化成葡萄糖應付人體之需，而導致低血糖 (Hypoglycemia) 的發生。新生兒低血糖的症狀包括：顫抖、易怒、發紺、抽搐、呼吸暫停、昏迷等。幼兒時低血糖的症狀則有：嗜睡、難以喚醒、顫抖、常覺飢餓、生長緩慢、腹圍增大、脂肪堆積在臉頰導致臉龐像洋娃娃般的渾圓。兒童期前期第 1a 型的患者會出現流鼻血的症狀；第 1b 型患者則會有耳朵發炎、齒齦炎、長瘡的症狀。兒童期中期許多患者有佝僂症、貧血的症狀出現。肝醣儲積症的併發症大都發生在病人成年時，如：肝腺體瘤、進行性腎衰竭、腎結石、痛風、貧血、骨質疏鬆等。

3. 診斷

實驗室檢查，患者血清呈乳白色，血脂肪及膽固醇升高而血糖低。進行肝穿刺偵測缺陷酵素「葡萄糖—六—磷酸酵素 (Glucose-6-phosphatase)」的濃度，組織切片可看到廣泛性的肝醣大顆粒堆積，很少有纖維化的現象。目前較常做的是直接進行基因檢測。

產前診斷可於胎兒期抽取絨毛或羊水膜細胞加以培養，進行酵素或基因突變分析及早診斷。

4. 治療

目前無特殊藥物治療，醫師只能給予症狀治療，臨床上利用夜間鼻胃管餵食或補充生的玉米粉 (Uncooked cornstarch)，來改善低血糖的發生和代謝上的異常，並提供正常生長發育所需均衡飲食。

(二) 第二型肝醣儲積症

1. 病因學

發生的原因是溶小體中 α -葡萄糖苷酶酵素 (Acid maltase, 又稱 Acid α -glucosidase) 的缺乏, 使得進入溶小體的肝醣無法被分解而持續堆積, 進而影響到細胞的功能; 又稱為龐貝氏症, 此症亦屬於溶小體儲積症的一種。「龐貝氏症」影響的範圍是全身性的, 但最為嚴重的是在肌肉組織。肝醣的堆積造成肌肉肥大 (如舌頭及心臟), 並影響其功能, 造成肌肉無力。病情持續發展, 肌肉則逐漸退化, 而被纖維組織取代。

2. 臨床表徵

龐貝氏症典型的個案在出生時通常是正常的, 小孩在 2~3 個月大時, 父母可能會覺得小孩的四肢比較軟, 沒有力氣也較少活動, 頭部力量的控制比別人慢。患嬰通常都是因為在 3~5 個月大時, 因呼吸急促或氣管炎求診, 在胸部 X 光片下看到嚴重的心臟肥大, 而被懷疑為龐貝氏症。心電圖上的特徵除了心室肥大外, 心電圖 PR 間距會變得特別短。心臟超音波則可明顯看到心臟肥大, 心室內腔則縮小。患者的肝臟在初期有輕微之腫大, 若有心臟衰竭後, 則肝臟腫大更明顯。患嬰的肌肉無力、心臟肥大、心衰竭的狀況會逐漸地嚴重, 如果心臟衰竭的症狀有幸得到控制, 患嬰也會因為全身肌肉無力無法呼吸而需要呼吸器及氧氣輔助, 如果不給予呼吸器輔助, 患嬰很少能活過一歲。

3. 診斷

除臨床症狀輔助診斷外亦可進行酸性 α -葡萄糖苷酶酵素分析 (Acid α -Glucosidase Enzyme Assay, GAA) 或基因分析。

4. 治療

酵素補充療法 (Enzyme Replacement Therapy ; ERT)

龐貝氏症的發生是由於缺乏 GAA 酵素，而經過 15 年的努力，目前以基因工程的方式製造 GAA 酵素 Myozyme® (Alglucosidase alfa)，每二週定期注射酵素到患者的血液中，以改善患者心臟肥大、肌無力及呼吸衰竭等症狀。此酵素已在 2005 年列為公告罕見疾病用藥並獲得健保給付。而歐盟醫藥品管理局 (EMEA) 及美國食品藥物檢驗局 (FDA) 也於 2006 年核准此藥上市。

(三) 第三型肝醣儲積症

1. 病因學

造成第三型肝醣儲積症的基因稱為 AGL；肝醣去分支酶基因 (Glycogen debranching enzyme gene)，位於第 1 對染色體短臂 21(1p21) 的位置，此基因的蛋白質產物為肝醣去分支酶 (Glycogen debranching enzyme)。當缺乏肝醣去分支酶時，分支的肝醣構造無法轉變成直鏈狀構造繼續分解為葡萄糖，而造成大量的肝醣儲積在身體器官中而進一步造成病變。

2. 臨床表徵

可根據臨床症狀分為純肝臟型與肝臟肌肉型兩種類型，症狀與第一型很類似如低血糖、肝臟腫大等，但不會像第一型有腎臟病變。此外，第三型的病人有較明顯的酮酸中毒症狀。臨床檢查可能可觀察到腹脹及肝腫大，其他症狀包括四肢短小、軀幹肥胖、皮膚較細薄、皮下靜脈清晰可見、頻便及低血糖等，與第一型的臨床症狀類似。

3. 診斷

可進行酵素活性測試或經分子生物技術進行基因檢測。

4. 治療

第三型的飲食治療限制較第一型來的少，採用少量多餐。若攝取的半乳糖與蔗糖可以正常轉換為葡萄糖，則乳製品與水果不受限制。夜間鼻胃管餵食與服用生玉米粉可以讓患者攝取較多熱量（台灣的患者很少使用），使他們正常生長。高蛋白飲食可以避免肌肉的流失。生玉米粉需要量的差異度很大，患者若有嚴重低血糖的現象，可以參考第一型之玉米粉攝取量。除了飲食控制之外，肝醣儲積症第三型的治療方向以症狀治療為主，家長們得隨時注意病童們是否定期接受各項追蹤及檢查。

(四) 第四型肝醣儲積症

1. 病因學

目前已知造成此症的缺陷基因為位於第 3 對染色體短臂上 (3p12) 的肝醣分支酶基因 (GBE1 基因)，這個基因產物為肝醣合成時增加支鏈構造的酵素，此酵素可使形成的肝醣分子構造更緊密與增加水溶性。若缺乏此分支酵素則會導致無分支肝醣分子產生不正常長鏈，雖然在組織中的肝醣分子數量並無增加，但不溶的肝醣分子會導致異物反應 (Foreign-body reactions) 侵犯細胞與組織，主要侵犯的器官為肝臟，其他則包括心臟、骨骼肌、皮膚、小腸、大腦、骨髓及周邊神經系統。

2. 臨床表徵

第四型肝醣儲積症又稱為安德森氏症 (Andersen Disease)，依臨床症狀可分為：

- (1) **典型肝臟表現型 (安德森氏症) (Classic hepatic form ; Andersen disease) :**
為最常見的一種表現，臨床上常見為漸進式的肝脾腫大與肝門脈高壓，伴隨著腹水，在十八個月大以前便會出現肝衰竭的症狀。
- (2) **非漸進式肝臟表現型 (Non-progressive hepatic form) :**
不會有肝硬化的症狀，且通常會存活到四十多歲，且隨著年紀上升，肝臟的大小會漸漸變小，且上升的肝功能指數 (AST / ALT) 會漸漸趨近正常值。
- (3) **週產致命神經肌肉型 (Fatal perinatal neuromuscular form) :**
在一出生時就伴隨有嚴重的肌張力低下，肌肉萎縮，甚至有神經學的症狀，通常在新生兒時期便會死亡。
- (4) **廣泛重度致命型；或稱重度多重系統新生兒型 (Generalized severe fatal form ; severe multisystemic neonatal form) :**
會有胎兒水腫合併嚴重的多重器官受損。
- (5) **兒童合併肝肌病變型 (Childhood combined hepatic and myopathic form) :**
主要會影響到肌肉方面的病變，有時候會合併心肌病變；肝臟移植對於存活率的影響，在臨床上有程度不一的助益。
- (6) **成人神經肌肉和病肌病變型 (Adult neuromuscular with isolated myopathy form) :** 通常僅會在運動時展現出不耐性。

(7) 成人葡萄糖多聚體症 (Adult polyglucosan body disease, APBD) :

一種晚發的神經病變型，會造成中樞與周邊的神經失調，且會伴隨運動神經元漸進破壞之臨床表徵，造成感覺喪失、排尿功能異常、失智，少部分甚至會在成人時期造成心肌病變。

第四型肝醣儲積症為少見的肝醣儲肌症種類，大約占所有肝醣儲肌症病患的3%。遺傳模式為體染色體隱性遺傳，男、女性的發病率相同。

3. 診斷

(1) 檢測鍵結酵素 (Branching enzyme) 活性的缺失

- i. 在肝臟或心臟有表現型的小孩或新生兒型態者：可以取其白血球、肝細胞或培養纖維皮膚維母細胞，以偵測活性。
- ii. 在 APBD 或者肝臟的病灶表現輕微者：可分析其白血球酵素活性。
- iii. 如果有肌病變的話，也可以取其骨骼肌細胞分析。在偵測鍵結酵素活性時，會發現活性偵測不到或僅有微量，但在 APBD 病人身上，活性不一定會有異常。

(2) GBE1 基因分析

- i. 若是錯義突變 (missense mutation)：通常臨床症狀會比較輕微。
- ii. 而在比較嚴重的先天型，則常可以看到蛋白質的截短變異 (truncation mutation) 或者大段的基因缺失。

(3) 病理檢查

我們可以在受到影響的組織中，看到肝醣染色試驗 (Periodic acid-Schiff ; PAS) 陽性，以及對於特殊糖化酵素具阻抗性的物質 (Diastase-resistant inclusions)，或類似支鏈澱粉的東西。

4. 治療

對於 GSD 第四型在飲食並沒有特定的治療方式，飲食治療主要主要著重於維持正常的血糖濃度。唯一有效的治療方式只有肝臟移植，特別是對那些典型表現的病人（在臨床上以持續惡化的肝臟傷害表現）。這些病人如果沒有進行肝臟移植，由於嚴重且持續惡化的肝衰竭，通常平均壽命只有四到五歲。

一篇分析十三位接受肝臟移植的病人的文章指出，預後與下列因素有關：

- (1) 支鏈澱粉是否有堆積在肝臟以外的組織：其中以堆積在心臟組織預後最不好，因為在這十三個接受肝臟移植的病人中，兩位死於心臟衰竭者，皆發現有支鏈澱粉儲積於心肌細胞中。
- (2) 在肝臟移植後，是否有微嵌合 (microchimerism) 的現象發生，也就是在不同的組織看到捐贈者的細胞；如果有此現象發生，將有助於將移植之正常細胞的正常酵素活性，有效的轉移到缺乏此酵素的肝外細胞。



02

黏多醣症

Mucopolysaccharidoses (MPS)

一、病因學：

為先天缺欠分解黏多醣之水解酵素 (Lysosomal hydrolases)，導致黏多醣體 - 葡萄糖胺聚醣 (Mucopolysaccharide-Glycosaminoglycan) 堆積於內臟、肌肉、關節、呼吸道。

每個人的體內都有一種由特殊蛋白和多醣類組合而成的大分子，常見的型式為皮質素硫酸鹽 (Dermatan sulfate)、肝素硫酸鹽 (Heparan sulfate)、軟骨素硫酸鹽 (Chondroitin sulfate)、角質素硫酸鹽 (Keratan sulfate) 及透明質 (Hyaluronic acid) 等這些成分，又統稱為葡萄糖胺聚合醣，分別以不同的百分比存在於每個人的毛髮、皮膚、骨骼、血管及眼角膜等部份，是組成人體結構 (尤其是結締組織) 的重要成分之一。此症有程度上的差異，有些患者較嚴重 (酵素缺損較厲害者)，有些患者較輕，不幸的是這類疾病多半會隨著年齡增加而逐漸惡化。

二、發生率：

國外研究顯示約 1/50,000，目前在台灣至 2003 年底止，經確診後已知有 163 位此症患者，罕見疾病基金會 2004 年至今服務此症個案 82 位。

三、遺傳模式：

是一種遺傳性先天代謝疾病，共分為六型，除了第二型為 X 染色體隱性遺傳之外，其他型皆為體染色體隱性遺傳方式。第二型黏多醣症主要由無症狀帶因的母親遺傳，其生育的每一個男孩有 50% 機率成為患者，其餘體染色體隱性遺傳的黏多醣症，若父母皆為帶因者，其子女不分男女將有 25% 機率成為患者。

四、臨床症狀：

此症患者出生時並無異樣，但隨著黏多醣日漸堆積，會逐漸出現各種症狀：

- (一) 身材矮小長不高、頭顱變大、濃眉、臉部身體多毛、鼻樑塌陷、嘴唇厚實。
- (二) 關節變形僵硬、手臂粗短彎曲、爪狀手、短下肢、膝內翻、脊柱變粗。
- (三) 肝脾腫大、腹部突出、肚臍疝氣、腹股溝疝氣、角膜混濁等。

不同類型的黏多醣症，是因所屬的基因有變異，使得黏多醣代謝分解所必需的特定酵素失去功能所導致，於是形成黏多醣異常的日漸堆積，會進而影響患者皮膚、骨骼、關節、角膜、氣管和大腦等部份器官的形狀或功能。下表整理不同分型的通俗名稱、遺傳型式及疾病嚴重度：

認識

罕見疾病 (一)

型別	通俗名稱	基因名稱	遺傳型式	疾病嚴重度
第一型 IH 亞型 IH/S 亞型 IS 亞型	賀勒氏症 (Hurler) 賀勒 - 施艾氏症 (Hurler-Scheie) 施艾氏症 (Scheie)	IDUA	體染色體隱性遺傳	極嚴重 中度 輕度
第二型 嚴重型 輕微型	杭特氏症重型 (Hunter,severe) 杭特氏症輕型 (Hunter,mild)	IDS	X 染色體隱性遺傳	重度 輕度
第三型 IIIA 亞型 IIIB 亞型 IIIC 亞型 IIID 亞型	聖菲利柏氏症 A 型 (Sanfilippo A) 聖菲利柏氏症 B 型 (Sanfilippo B) 聖菲利柏氏症 C 型 (Sanfilippo C) 聖菲利柏氏症 D 型 (Sanfilippo D)	SGSH NAGLU HGSNAT GNS	染色體隱性遺傳	中重度
第四型 IVA 型 IVB 型	莫奎歐 A 型 (Morquio A) 莫奎歐 B 型 (Morquio B)	GALNS GLB1	體染色體隱性遺傳	中度
第五型	併入第一型 IS 亞型 (Scheie)			
第六型	馬洛托-拉米氏症 (Maroteaux-Lamy)	ARSB	體染色體隱性遺傳	輕~中度
第七型	史萊氏症 (Sly)	GUSB	體染色體隱性遺傳	中~重度
第八型	已取消			
第九型	玻尿酸酵素缺乏症 (Hyalournidase deficiency)	HYAL1	體染色體隱性遺傳	輕度

五、診斷：

除藉由臨床症狀做為診斷參考外，還需藉由酵素活性定量和基因檢測確認診斷。在產前遺傳診斷，可利用羊膜穿刺術，於懷孕 16 至 20 週時，以獲取胎兒細胞進行生化遺傳檢驗或基因檢測，確認胎兒罹病或健康。

六、治療：

自 2001 年起有學者已報告針對第一型施行重組型人類 α -L-iduronidase 之酵素替代治療，對於病情改善確有幫助。目前已發展出針對第一型、第二型輕型及第六型患者的酵素補充療法，酵素補充療法 (Enzyme Replacement Therapy；ERT) 且已被納入衛福部公告的罕藥並獲得健保給付，且無太大副作用。基因治療雖仍在研發中，可望將來帶來此症一線生機。此外，第四 A 型的酵素替代療法已獲 FDA 許可上市，目前已被納入衛服部公告罕藥。

至於骨髓或臍帶血移植，雖然可以帶給患者一絲的治癒希望，但因其代價高昂，尋求適當的捐贈者相當不易，且需愈早診斷愈早移植較好，就醫界的經驗來說，一般認為骨髓移植對第一型及第六型的患者較具療效，但萬一移植失敗，有可能會導致患童死亡之併發症。

(一) 一般治療原則

由於骨骼可能會變形，而造成呼吸不順暢，造成呼吸困難及呼吸道感染，以症狀治療為主，包括預防與治療感染 (如肺炎、中耳炎，蛀牙等) 及復健。若非併發嚴重之感染，否則均可成長至成人。

患者常有肥胖的問題，應減少食用全脂牛奶（可改為脫脂或低脂牛奶）及高糖分、油膩食物。

患者的嘴唇、牙齦、舌頭較肥厚，牙齒排列及發育也較不好。因不易做好口腔清潔工作，家長們可幫忙患孩刷牙，使用牙線、漱口水清潔，防止口臭及蛀牙現象發生。請牙科醫生在牙齒上塗氟或填牙凹洞，減少蛀牙的機會。

當患者合併有心臟瓣膜問題時，治療牙齒前後應給予抗生素，可預防細菌性心內膜炎的發生。疾病進行到後期患者可能會因咀嚼吞嚥動作困難，進食時易噎到氣管將造成危險，小花生米、瓜子、太黏的食物如年糕、湯圓等應避免食用，可選擇半固體或流質食物。

(二) 特殊情況

心臟瓣膜狹窄或閉鎖不全：乃因黏多醣儲積，需定期心臟超音波檢查，甚至需以藥物控制或進行心臟瓣膜置換術。

1. 肚臍或腹股溝疝氣：需行手術矯治。
2. 大關節或脊椎攣縮：嚴重時行手術矯正。
3. 眼睛：角膜混濁時影響視力，可考慮行角膜移植。
4. 腕隧道症候群：腕部韌帶肥厚壓迫手部神經，必要時可行手術治療。
5. 頸椎壓迫：需手術矯治。

七、預後：

當患童還小且能自己活動時，並不需要定期做復健，當然此時若進行胸部復

黏多醣症 *Mucopolysaccharidosis (MPS)*

健可幫助肺部感染的復原。年齡漸長，腳關節和腳踝會逐漸變得僵硬麻痺，任何會引起疼痛的運動都應該避免，但若施行主動或被動運動及水療法，對關節的活動應有幫助。

當患童無法自行活動時，應保持正確姿勢，以避免對某些部位的關節產生壓力。若腳踝關節產生畸形將會使行走變困難，可在患童能適應的情況下，讓其穿附有膝下支撐的靴子，可幫助患童走較長一點的路。

病情嚴重的黏多醣患童很少活過 15 歲，但病情較輕的患者不但能夠活到 40 多歲，智能也完全不受影響，症狀的差異性非常大。

目前並無有效治療方法，但若以積極的關心與照護，配合適當的藥物及復健等，可減輕患者的併發症與不適，相對地也提高生活品質，能延長患孩的生存期。

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章



03

高雪氏症 *Gaucher Disease*

一、病因學：

為一種少見的醣脂類儲積症，是因患者體內位於第一對長臂 (1q22) 染色體上葡萄糖腦苷脂酵素 (Glucocerebrosidase ; GBA) 基因的突變所引起的。此酵素主要負責將葡萄糖腦苷脂 (Glucosylceramide) 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。

二、發生率：

目前台灣的盛行率不明；可能發生在任何地區或族群，在全球約有 10,000 的患者。第一型發生率為 1/40,000 ~ 1/60,000(猶太民族後裔帶因率為 1/15)；第二型發生率為 1/100,000(急性神經元病變型)；第三型發生率為 1/50,000 ~ 1/100,000(慢性神經元病變型或青年型)，依據衛生福利部食品藥物管理署的資料，2011 年台灣約有二十多名患者。

三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳疾病，表示當父母親為各帶一個突變的基因，為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：

高雪氏症的臨床症狀分類表：

特徵	第一型	第二型 急性神經元病變型	第三型 慢性神經元病變型
發病期	孩童期 / 青春期	嬰兒期	孩童期
脾臟腫大	+ → +++	++	+ → +++
肝臟腫大	+ → +++	++	+ → +++
骨頭疾病	- → +++	--	+ → +++
骨頭危象	- → +++	--	+ → +++
原發性中樞 神經系統疾病	無	++	+ → +++
存活期	6 ~ 80	~ 2	2 ~ 60
發生率	1/40,000~1/60,0	<1/100,000	1/50,000~1/100,00

註：「-」表示沒有此症狀，「+」表示有此症狀，「+ → +++」表示隨時間變嚴重。

五、診斷：

除依臨床症狀判斷外，患者的骨髓細胞經染色後可見典型的高雪氏細胞。而酵素定量分析，可偵測葡萄糖腦苷脂酶的活性，做為診斷的依據。目前國內已有

幾家醫學中心可行基因病變檢測，藉由分子生物學的方法進行；酵素活性測定與基因病變分析可應用於產前遺傳診斷，以作為疾病的預防。

六、治療：

(一) 骨髓移植 (Bone Marrow Transplantation, BMT)

已有多年成功治療的歷史，此療法的效果良好，可以改善原本已經堆積在細胞中的葡萄糖腦苷脂 (Glucosylceramide) 的量，使得原本的症狀減輕或停止惡化。而接受治療的前提是要找到適合的骨髓捐贈者。且必須要承擔 10% ~ 25% 移植可能發生併發症的風險。

(二) 酵素補充療法 (Enzyme Replacement Therapy, ERT)

目前酵素補充療法主要針對第一型高雪氏症患者，自 1990 年開始使用，方式是將修正過的酵素經由靜脈注射至患者身上，此針劑內容現在大多經由實驗室人工合成酵素如 Cerezyme® (Imiglucerase)，大約兩個星期施行一次，一次費時兩小時。在酵素治療 5 ~ 10 年後，大部分的病患都有進步，但是其它的症狀（如骨骼、敗血症、肺性高血壓）還是會發生，所以還需配合輔助性治療。

此療法的缺點則是在於患者需終生施打此種針劑，且非常昂貴。另有採口服方式使用的 Zevesca® (Miglustat) 及 Eliglustat (Cerdelga)，亦適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（指會引起過敏而非不想打針的病患）。台灣已將 Cerezyme® (Imiglucerase) 及 Zevesca® (Miglustat) 納入衛福部公告罕藥並獲得健保給付，而

Eliglustat(Cerdelga) 已納入公告罕藥，但尚未獲得健保給付。

(三) 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。

(四) 基因療法

此症內臟與骨骼病變的問題可以考慮以幹細胞的轉植來治療。先由患者身上注射白血球生長激素 (G-CSF)，以刺激骨髓釋放幹細胞至血液中，接著就蒐集患者血中的幹細胞，集中之後，將健康正常的基因植入患者的幹細胞中，再將這些校正後的幹細胞放回患者的骨髓中。已針對第二型及第三型的患者，進行基因治療的研究。

七、預後：

若為第一型且發病期較早的患者預後並不好，因其肺臟、肝臟及骨頭皆已受到嚴重影響；而第一型發病期較晚的患者其生命期則與一般人無異。第二、三型之預後也不好。



04

法布瑞氏症

Fabry Disease

一、病因學：

由於負責製造 α -半乳糖苷酵素 (α -galactosidase, α -GAL) 酵素的基因缺陷，導致一些脂質，尤其是 Globotriaosylceramide (GL-3) 無法被代謝，脂質堆積在全身許多細胞內的溶小體 (Lysosome) 中，GL-3 堆積於血管內皮細胞上時，最容易壓迫神經而造成四肢疼痛，此外還會造成心臟、腎臟、腦血管病變。其堆積物也會造成周邊神經病變，臨床上會造成四肢劇烈疼痛，為此患者還自稱是患了「痛痛病」。

二、發生率：

男性發生率預估介於 1/40,000 ~ 1/11,700 之間，在各種族間均會發生。在澳洲從 1986 ~ 1990 年的研究中發現被診斷的平均年齡為 28.6 歲。在美國約有 1/40,000 的男性罹患此症，而且無種族差異；但對於女性帶因者而言，有多少比例的帶因者會出現臨床病徵，則無統計上的資料。

依據台大醫院新生兒篩檢中心的經驗，台灣法布瑞氏症的男性發生率約為 1/1,250，其中 86% 為晚發型，主要為 IVS4+919G>A 的基因型。女性發生率約為 1/40,840，針對 IVS4+919G>A 基因變異（非典型法布瑞氏症）的分析，發現該基因型在台灣男性的發生率高達 1/875，台灣女性的發生率更高達 1/399。

三、遺傳模式：

患者 X 染色體上負責製造 α 一半乳糖苷酵素 (α -GAL) 的基因缺陷，帶有此缺陷基因的男性必會發病，女性雖有兩條 X 染色體，但未必能倖免於罹病，因有缺陷的 X 染色體和另一條正常 X 染色體的基因活化程度，會決定發病與病症的輕重程度。

四、臨床症狀：

依據患者發病年齡，其臨床症狀亦有差異。下表乃依年齡分類其症狀表現。

發病年齡	兒童期 / 青少年期	壯年期
症狀	腳部或手部發生極度疼痛與不正常的感覺 像燒灼般的感覺 皮膚淺層出現淺層血管擴張之血管角質 (angiokeratomas) 出汗能力降低 眼睛角膜與晶狀體變得混濁而模糊不清	腎衰竭導致再發性高血壓 心臟功能也可能受損

目前已知有 160 種 α -GAL 酵素的基因突變，因此臨床上表徵的表現也極富多樣性。依據 α -GAL 酵素含量，其臨床症狀之輕重程度亦不同，如下表所示：

依症狀分類		
傳統型	輕微型	非典型之變體
血中正常之 α -GAL 含量少於 1%	血中正常之 α -GAL 含量介於 1 ~ 100%	血中正常之 α -GAL 含量介於 1 ~ 35%

五、診斷：

本症早期常被誤診為風濕疾病、關節炎、生長疼痛 (Growing pains) 或是因性疼痛，甚至被誤認為是裝病。所以臨床診斷上以家族史、兒童時期發燒、四肢疼痛、皮膚病變、特有的渦狀角膜濁斑，及尿道沉渣或組織檢體中發現充滿脂質的細胞為基礎，再以生化反應分析法來測量 α -GAL 酵素的含量作為最後確診。

患者在出生後通常沒有明顯的症狀，因此若未早期檢驗出來，則可能錯過治療的黃金時期。目前國內新生兒在出生時，可透過新生兒篩檢的血片，測定寶寶血液中 α -GAL 酵素活性，及早診斷法布瑞氏症。

約有 0.5% 的新生兒會因為檢測數值較低而被要求再採一張血片進行複檢，如果數值還是偏低就會被要求到醫院去做確認診斷，釐清是否真有酵素缺乏的現象。

由於法布瑞氏症並不會立即發病，篩檢確認後父母親並不需要慌張，只要配合定期追蹤，並注意小孩是否有腳部或手部的疼痛、出汗能力降低及血管角質瘤等相關症狀，一有症狀出現再開始接受治療即可。

六、治療：

目前可分成症狀治療與酵素補充療法，酵素補充療法的藥物為 Fabrazyme(Agalsidase beta) 以及 Raplagal(Agalsidase alpha)，主要針對患者或有症狀的女性帶因者進行治療，神經痛可透過各種藥物緩解，腎衰竭要靠血液透析。

七、預後：

台灣的患者自 2002 年開始已有近百人（含心臟型）使用酵素補充法治療。

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章



05

尼曼匹克症

Niemann- Pick Disease

一、病因學：

尼曼匹克症 (Niemann-Pick Disease)，是溶小體儲積症中，與脂質代謝異常相關的遺傳疾病，又稱為鞘髓磷脂儲積症。過量脂類累積在患者的肝臟、腎臟、脾臟及骨髓等，而造成這些器官產生病變，甚至有些患者的腦部也會被侵犯。

尼曼匹克症分為 A、B、C 三型 (簡稱為 NPA, NPB, NPC)，其中 NPA 與 NPB 導因於酸性鞘磷脂酶 (Acid sphingomyelinase；ASM) 的異常，酸性鞘磷脂酶存在細胞的溶小體中，與鞘磷脂 (Sphingomyelin) 的代謝有關，鞘磷脂是構成神經細胞膜重要的物質之一，若酸性鞘磷脂酶失去功能或功能下降，鞘磷脂將大量累積在細胞中，造成細胞凋亡而影響許多重要器官的功能。NPA 與 NPB 的差別在於酵素活性的高低，NPA 患者的酸性鞘磷脂酶活性幾乎不到 1%，NPB 患者的酵素活性則為正常活性的 10%。NPC 與另外兩型不同，其致病的原因為無法代謝細胞中的膽固醇和其他脂質，過量的膽固醇會堆積在肝臟和脾臟中，過量的脂質則堆積在腦部，此外也間接影響酸性鞘磷脂酶的功能，因此被視為和 NPA、NPB 同一類的疾病，但詳細的致病機轉目前並不清楚，目前有 95% 的患者導因於 NPC1 基因的突變，另外 5% 導因於 NPC2 的突變。早期的症狀有肝脾腫大，持續性嬰兒黃疸等。

二、發生率：

大多數患者為 A 型，會產生嚴重多變的臨床症狀，主要罹病族群為具猶太人血統的民族。在台灣，尼曼匹克症患者非常罕見，其中並以 C 型居多。

三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳疾病，表示當父母親為各帶一個突變的基因，為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。

A 型與 B 型患者導因於 SMPD1 基因的變異，此基因位於第 11 號染色體上，而與 C 型患者致病相關的基因 NPC1 則是位於第 18 號染色體上。若家族中已有患者，可藉由在患者身上找到的基因突變點進行產前檢查。

四、臨床症狀：

類型	生命期	臨床表現
A 型 (最嚴重型)	通常小於 3 年	神經鞘磷脂酵素幾乎沒有活性，導致神經鞘磷脂累積在肝、脾、肺等多個器官與神經系統中。 在胎兒時期與出生時並無任何特殊異狀，出生後可能出現黃疸，典型的患孩在 3 ~ 6 個月大時，腹部

認識 罕見疾病 (一)

類型	生命期	臨床表現
A 型 (續) (最嚴重型)	通常小於 3 年	<p>漸漸隆起，發現有肝脾腫大、輕微淋巴結病變，骨髓檢驗顯示具有「泡沫細胞 (Foamy cell)」，小球性貧血、血小板數降低等。大多數患孩經眼科檢查，可發現視網膜的特定部位出現櫻桃紅斑塊 (Cherry-red spot)。</p> <p>有些患孩的部分皮下脂肪處，可能會出現淡棕黃色的膚色。</p> <p>顯現出早期神經病變症狀：肌肉張力低下，而且餵食困難。持續性嘔吐、便秘更是常見的合併症，隨著年齡增長，通常於 6 個月時，患孩的神經發育遲緩愈見明顯，體重成長緩慢甚至不增加，導致發展極度遲緩。</p>
B 型	可能可存活到孩童晚期甚至成長至成人期。	<p>此型患者神經鞘磷脂酵素還有活性，只是低於正常人，所以臨床症狀也較輕微，此型患者的神經系統可能只有輕微受損或完全正常，腦部沒有受侵犯，生命期也較久。</p> <p>明顯症狀為腹部腫大，也是因脂類累積所引起的肝脾腫大，若累積在肺部可能使患者呼吸道易受感染、呼吸困難。患者生長與發育可能較緩慢，且比一般人容易生病。</p>

尼曼匹克症 Niemann-Pick Disease

類型	生命期	臨床表現
C 型	生命期差距很大，尚無精確的統計。	<p>缺乏之酵素與 A、B 型不同，累積物質為膽固醇。</p> <p>發病年齡通常在學齡期前，但也有成年才發病的晚發型，症狀也是以肝脾腫大為主，出生的嬰兒黃疸可能會延續 2～4 個月，肝脾腫大呈漸進性發展，會隨著年齡與累積的量逐漸趨於明顯。</p> <p>神經系統病變是最主要問題，包括肢體張力過強、協調力平衡力差，導致行動笨拙而變得不靈光，站立或行走時，雙腳距離常比肩寬，說話緩慢加上發音也不清楚。</p> <p>其他神經系統可能發生的病變，包括：眼球的垂直運動障礙、顫抖與抽筋，且會呈漸進式加重，到後期肌肉無法控制導致長時間臥床。發育遲緩、學習障礙與智能不足。</p>
D 型	通常小於 20 歲	此症的症狀與 C 型相似

五、診斷：

由於臨床表徵具多樣性，患者需經遺傳專科醫師診治，並經相關實驗室檢查以協助診斷。此症 A、B 型患者可經由抽血或皮膚切片，以檢測血中或經培養的纖維母細胞中的神經鞘磷脂酶之活性。C 型患者則藉纖維母細胞，以進行細胞內膽固醇測定 (Intracellular cholesterol homeostasis) 及 Filipin staining 等檢查。此外可抽血經分子生物技術，以進行突變基因的檢測。若家族中的患者已確認出突變基因，那下一胎在懷孕時可採絨毛膜或抽取羊水，以進行產前的基因檢查。

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

六、治療：

此症目前尚無治癒的方法，研究者對於致病機轉與病理正進一步探究，希望能發展出骨髓移植、酵素補充療法、基因治療等治療方式。關於 B 型患者的治療目前已有酵素補充治療 (Recombinant human acidsphingomyelinase；rhASM) 並且已進入臨床試驗第二期階段。對於 C 型患者，目前則有一新藥 Zavesca，已經歐盟證實可以延緩患者神經退化的症狀。

七、預後：

隨病程進展，患者可能因病徵而開始出現學習上的障礙，家長可經由與學校單位的溝通，以了解患者的需求提供適切的教材，協助患者的在校學習。在長期照護上，必要時可接受復健等評估，以避免因行動退化而導致肢體的變形。



06

短鏈脂肪酸去氫酵素缺乏症

Short-chain acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (SCAD)

一、病因學：

短鏈脂肪酸代謝異常的臨床表現多樣化，可包含腦病變及代謝異常，診斷相當不容易。近來一些大規模的篩檢工作指出這種疾病的發生率可能比想像中來的高。

脂肪酸 β -氧化 (β -Oxidation) 的過程是在粒線體中進行。脂肪酸是一種很長的碳鏈，氧化時以兩個碳為一個單位逐漸減短。每一次縮短都要經過四個步驟：由 Acyl-CoA 變成 Enoyl-CoA、3-OH-acyl-CoA、3-keto-acyl-CoA 最後再回到 Acyl-CoA。但是代謝不同長度的脂肪酸有時需要不同的酵素，使得參與的酵素種類增加，所引起之疾病也更為複雜。

短鏈脂肪酸去氫酵素缺乏症 (SCAD) 是因為負責代謝短鏈脂肪酸的酵素發生缺損所導致，其臨床表徵較多樣化，而增加診斷上的困難。

二、發生率：

據估發生率約為 1/40,000 ~ 100,000 個新生兒。根據文獻報告，至今已有超過百個案例的患者有乙基丙二酸尿症 (Ethylmalonic aciduria) 的現象，但只有不到 20 人被確認診斷為 SCAD。

三、遺傳模式：

短鏈脂肪酸去氫酵素缺乏症為位於第 12 對長臂 (12q24.31) 染色體上之編碼短鏈脂肪酸去氫酵素突變所導致之，為體染色體隱性遺傳疾病，父母親各帶一個突變的基因，為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：

大部分病人從嬰兒時期開始有症狀；臨床表徵包括低張力、嘔吐、生長或發展遲緩、肌肉無力 (Muscle weakness) 等現象。當病人進食狀況不佳時，可能會引起代謝失衡，產生急性的發作如酸血症等現象。而一般來說，SCAD 患者較不會有低血糖的症狀，反而以神經肌肉的障礙為主要表現。不過曾有發生突發性的乳酸血症與高血氨的案例，也可能因此造成死亡。

五、診斷：

懷疑短鏈脂肪酸代謝異常的現象通常是在串聯質譜儀血片檢查中，看到 C4—肉鹼 (Carnitine) 這一項的濃度有上升的情形。C4—肉鹼濃度上升的原因若是因為控制短鏈脂肪酸代謝的基因發生異常，則濃度上升的現象會持續產生，如果只是新生兒肝臟不成熟而造成的，在繼續追蹤 C4—肉鹼濃度的值會回到正常範圍。在進一步的診斷上，可從尿液有機酸檢查看到乙基丙二酸鹽 (Ethylmalonate) 與甲基丁二酸二甲酯 (Methylsuccinate) 的產物增加。而確認診斷

短鏈脂肪酸去氫酵素缺乏症 *Short-chain acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (SCAD)*

的方法則為基因檢查或是檢測患者皮膚纖維母細胞 (Fibroblast) 中脂肪酸的代謝狀況。

六、治療：

治療方面則應避免讓患者處於飢餓或禁食狀態，如果發現患者有吃不好的狀況時，建議立即到醫院打點滴，以避免患者的急性發作。如果病人的肉鹼有次發性缺乏的狀況，則建議可補充肉鹼。

七、預後：

長期來說，應避免讓患者發生飢餓或禁食等情形，並應定期評估患者生長發育等狀況，以適時提供營養上的建議。

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章



07

腎上腺腦白質失養症

Adrenoleukodystrophy (ALD)

一、病因學：

Siemerling 和 Creutzfeldt 於 1912 年在醫學期刊中發表腎上腺腦白質失養症 (ALD) 首例報告，此症為 X 染色體性聯隱性遺傳的神經退化疾病，因患者細胞內過氧化物體過氧化物酶體 (Peroxisome) 在非常長鏈飽和性脂肪酸 (Very long-chain fatty acids, VLCFA)，特別是 C24、C26 的代謝上發生異常，導致體內 VLCFA 異常堆積；VLCFA 會沈積在大腦白質和腎上腺皮質，侵蝕腦神經系統的髓鞘質 (Myelin)，進而妨礙神經傳導，進而出現神經學上的病變。

ALD 可能在不同年紀發病，表現也很分歧，以最典型的兒童大腦型 (Childhood cerebral form) 而言，平均發病年齡為 7 歲，會先喪失行動自主能力，而後語言能力漸也喪失，在 1、2 年之內進入植物人狀態，通常在診斷後數年內死亡。

二、發生率：

在歐美國家平均為 1/45,000 之機率。此症已列為我國罕見疾病，據估我國發生率應小於 1/10,000 以下。

三、遺傳模式：

缺陷基因是位於 X 染色體上的 ABCD1，以 X 染色體性聯隱性遺傳模式遺傳，

腎上腺腦白質失養症 *Adrenoleukodystrophy (ALD)*

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

此症 85% 是由女性帶因，若母親帶因則下一代遺傳的機率：女兒有 50% 的機率成為與母親情況相同的致病基因的帶因者，兒子也有 50% 的機會遺傳到致病基因，但因男性只有一條 X 染色體，因此帶有缺陷基因的男性則會發病。攜帶 ABCD1 缺陷基因的女性絕大多數無症狀，然而也有少數 ABCD1 基因缺陷的女性成年之後會出現神經系統的症狀。

四、臨床症狀：

ALD 可能在不同年齡發病；最典型的兒童大腦型約佔所有 ALD 患者的 35 ~ 40%，此型通常在 4 ~ 8 歲發病，之後語言及其他自主能力會逐漸喪失，可能於診斷後 1、2 年內成為植物人狀態，通常會在診斷後數年內死亡。成年發病的類型又稱為腎上腺脊髓性神經病變型 (Adrenomyelo-neuropathy，簡稱 AMN)，常於 20 歲後發病，患者會有中樞神經退化，漸進式的腿部僵硬無力，約有 10 ~ 20% 的患者會因腦部的退化而導致嚴重的認知與行為障礙，甚至會惡化至完全失能。

因髓鞘質損傷所導致的神經退化症狀，病患是以中樞神經發展遲滯退化最明顯，臨床表徵相當多樣化，初期症狀為注意力不集中、個性退縮、記憶減退、功課退步、活動過度。隨著病程進展，則會有步伐不穩、漸進性痴呆、認知性聽覺喪失、失明、吞嚥困難、失聲、癲癇、昏迷。

五、診斷：

由於臨床表徵具多樣性，患者需經遺傳專科醫師診治，並經相關實驗室檢查以協助診斷。因病患無法代謝 VLCFA，故可抽血檢驗 VLCFA 的血中含量，以及腎上腺皮質素、促腎上腺皮質激素。並可檢驗周邊神經傳導速度 (NCV)、腦波及頭部磁振掃描以確定診斷。此外可抽血經分子生物技術，以進行突變基因的檢測。若家族中的患者已確認出突變基因，那下一胎在懷孕時可採絨毛膜或抽取羊水，以進行產前的基因檢查。

六、治療：

只要早期診斷確立，可以「羅倫佐的油 (Lorenzo's Oil)」減低病患體內合成 VLCFA，但羅倫佐的油對腦部已堆積的 VLCFA 改善效果有限，亦無法治療已經產生的神經病變，對成年病患也不具療效；此外，在神經症狀未出現前可服用類固醇改善病情。骨髓移植是目前唯一可能根治的方式，但成功率只有六成左右，另有三成七的機率會出現排斥導致死亡。基因治療目前則在臨床試驗開發階段。

七、預後：

隨病程進展，學齡期發病的患者可能因病徵而開始出現學習上的障礙，家長可經由與學校單位的溝通，以了解患者的需求提供適切的教材，協助患者的在校學習。在長期照護上，必要時可接受復健等評估，以避免因行動退化而導致肢體的變形。



08

亞硫酸鹽氧化酶缺乏

Sulfite Oxidase Deficiency

一、病因學：

亞硫酸鹽氧化酶 (Sulfite oxidase)、黃嘌呤氧化酶 (Xanthine oxidase) 以及乙醛氧化酶 (Aldehyde oxidase) 三種酵素是作為微量元素鉬 (Molybdenum) 在體內的代謝物的輔酶 (Cofactor)，缺乏任一酵素可能會造成體內黃嘌呤 (Xanthine) 代謝成尿酸 (Uric acid)、亞硫酸 (Sulfite) 轉變成硫酸鹽 (Sulfate) 以及其他的代謝過程受阻。

亞硫酸鹽氧化酶缺乏 (Sulfite Oxidase Deficiency)，又稱為胱氨酸尿症 (Sulfocysteinuria)。1967 年，Mudd 等醫師發現到一名患有嚴重神經退化及水晶體異位的嬰兒，在尿液中出現過高的亞硫酸 (Sulfite) 及過低的硫酸鹽 (Sulfate)，而發現此一疾病。

一般來說，由位在第 12 對長臂 (12q13.2) 染色體上的 SUOX 基因 (Sulfite oxidase gene) 所調控的亞硫酸鹽氧化酶 (Sulfite oxidase)，可使體內的亞硫酸 (Sulfite) 轉化為硫酸鹽 (Sulfate)；一旦該基因有所缺損，導致酵素的缺乏，造成亞硫酸的過度堆積，進而損害腦、神經系統等重要器官，甚至造成死亡。

此疾病為體染色體隱性遺傳模式，在同一個家族中，可能出現多位罹病的兄弟姊妹；Mudd(1967) 等人的研究中發現，該嬰兒也有疑似因相同症狀而過世的手足。Vianey-Liaud(1988) 等人更在一近親通婚的阿爾及利亞家庭中，發現五位前後皆死於此一疾病的兄弟姊妹。

二、發生率：

此症發生率極低，截至目前約有 50 位案例被發表出來，尚未有疾病發生率

的推估。此症已列為我國罕見疾病，據估我國發生率應小於 1/10,000 以下。

三、遺傳模式：

為一體染色體隱性遺傳，若父母為帶因者，每一胎有 25% 的機率生下患者，50% 的機率是跟父母一樣的帶因者，25% 的機率正常。

四、臨床症狀：

系統	可能有的症狀表現
神經系統	腦萎縮 (Brain atrophy) 腦室擴張 (Dilated ventricles)
	背部張力過低 (Axial hypotonia)/ 四肢張力過高 (Peripheral hypertonicity)
	嬰幼兒型半身不遂 (Infantile hemiplegia)
	運動失調 (Ataxia) 舞蹈狀的活動 (Choreiform movements)
	嚴重抽筋 (Major motor seizures)
眼睛	水晶體異位 (Ectopia lentis)
其他	發展遲緩 (Development delay)

五、診斷：

實驗室檢查

1. 快速篩檢：新鮮尿液亞硫酸鹽試驗 (Sulfite test) 試紙測驗陽性。

亞硫酸鹽氧化酶缺乏 Sulfite Oxidase Deficiency

2. 血液及尿液檢查：

酵素名稱	亞硫酸鹽氧化酶 (Sulfite oxidase)
尿酸 (uric acid; PU)	正常 (1.5-6.2 mg/dl)
高半胱氨酸 (Total homocysteine; P)	下降
乳酸鹽 (Lactate; PU)	正常
牛磺酸 (Taurine; PU)	上升
胱氨酸 (Cystine; PU)	下降
亞硫酸 (Sulfite; U) 硫胱氨酸 (S-sulfocysteine; U) 硫代硫酸鹽 (Thiosulfate; U)	上升

3. 影像檢查：腦部電腦斷層、核磁共振檢查等，評估患者腦部病變的程度。
4. 酵素活性測定：以肝臟切片檢測亞硫酸鹽化酶 (Sulfite oxidase) 的活性，可發現酵素的活性降低。
5. 基因檢查：抽血經分子生物技術，檢測是否有 SUOX 的基因缺陷。
6. 產前診斷：若已檢測出患者的缺陷基因，下一胎可於產前以絨毛膜或羊水，進行基因分析。

六、治療：

可嘗試予以甜菜鹼 (Betaine)，增加半胱氨酸 (Homocysteine) 退回蛋胺酸 (Methionine，又稱甲硫丁胺酸) 以重新甲基化 (Remethylation) 的能力，以減少半胱氨酸 (Cysteine) 的量，期望能因此降低過量堆積的亞硫酸 (Sulfite)。在飲食的

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

部分，可與營養師討論是否可以採用低蛋白飲食，控制攝入的蛋白質含量。

也有研究認為，給予高劑量的維生素 B1(Thiamine) 可以達到減少亞硫酸 (Sulfite) 的目的。但目前尚沒有任一藥物可以治癒這個疾病，主要仍是以症狀治療如：癲癇控制為主。

七、預後：

由於目前尚未有可治癒的藥物，因此當疾病診斷後，患者仍可能隨症狀的惡化而死亡，雖然確診不一定有益於患者病情的改善，但對下一胎而言卻非常有意義，由於此疾病為體染色體隱性遺傳，曾生下此症患者的夫妻，下一胎不分性別都會有 25% 的罹病風險；當家中曾出現此症患者時，若能找到該患者的缺陷基因，當下次懷孕時，可抽取胎兒羊水或絨毛膜進行基因分析。

參考資料

- Sulfite oxidase deficiency in man: demonstration of the enzymatic defect. Mudd SH, Irreverre F, Laster L. Science. 1967 Jun 23;156(3782):1599-602.
- A new case of isolated sulphite oxidase deficiency with rapid fatal outcome. Vianey-Liaud C, Desjacques P, Gaulme J, Dorche C, Vanlieferinghen P, Dechelotte P, Divry P. J Inherit Metab Dis. 1988;11(4):425-6. No abstract available.



09

遺傳性果糖不耐症

Hereditary Fructose Intolerance

一、病因學：

為一種典型的先天性代謝異常疾病，而且和果糖的接觸有著緊密的關聯性。此類病患由於在位於第 9 對長臂 (9q31.1) 染色體上編碼醛縮酵素 (Aldolase B) 基因突變導致缺乏醛縮酵素，無法將果糖—1—磷酸 (Fructose-1-phosphate) 轉變成為甘油醛，因此無法形成果糖 1,6 二磷酸 (Fructose 1,6-biphosphate)，進而無法產生葡萄糖和乳酸，並造成果糖—1—磷酸 (Fructose-1phosphate) 的堆積。果糖—1—磷酸的堆積奪取了體內的磷酸，也引起單磷酸腺苷 (Adenosine monophosphate; AMP) 崩解以及尿酸 (Urine acid) 的增高。在細胞中 ATP 耗盡但是因為磷酸缺乏使得粒線體無法重新產生 ATP。這些生化的變化可以用來解釋患者的臨床表現。

基因病變與其分類：

醛縮酵素 (Aldolase B) 基因突變在遺傳性果糖不耐症患者身上，已經多次的被描述。其突變的種類以點突變為主，對於蛋白質功能上的影響可大致分為兩類：酵素活性下降，以及蛋白質穩定性降低。

二、發生率：

此症在台灣的發生率不明，但是應該是極為罕見。因為這類患者只要不接觸到果糖就不會有症狀出現，因此可能有些患者並未得到診斷。

三、遺傳模式：

為一體染色體隱性遺傳，若父母為帶因者，每一胎有 25% 的機率生下患者，50% 的機率是跟父母一樣的帶因者，25% 的機率正常。

四、臨床症狀：

這類患者一旦開始接觸含果糖的食物，如添加蔗糖的嬰兒奶粉或是果汁等，會開始出現低血糖、腸胃症狀、噁心、嘔吐、顫抖甚至抽搐等症狀，因此患者可能會不自覺避吃某些食物。若是一直接受含果糖食物的刺激，患者更會出現生長遲緩，肝臟腫大，肝功能異常等現象，因而導致腎衰竭而死亡。

五、診斷：

要診斷遺傳性果糖不耐症，詳細的病史顯示症狀與果糖有關是最重要的步驟。一旦懷疑遺傳性果糖不耐症，要立刻禁食含果糖的食物，症狀應該在數天內得到改善。果糖耐受測試應該在肝功能正常時進行，通常為發作後數周之後方可進行。靜脈注射每公斤體重 200 mg 的果糖可得到較可靠的結果，但是由於有危險性，應與醫師討論後再決定是否進行。

果糖耐受測試若出現低血糖及低血磷的現象，即為不正常。確定診斷須靠基因檢測 (ALDOB 基因) 或是測定肝細胞中的醛縮酵素 (Aldolase B) 之酵素活性。至於血球細胞及皮膚纖維芽細胞中醛縮酵素活性則為正常，這是因為所含為醛縮酶 A 而非醛縮酵素 (Aldolase B) 之故。

遺傳性果糖不耐症 *Hereditary Fructose Intolerance*

六、治療：

禁食一切含果糖，蔗糖，山梨醇 (Sorbitol) 等食物，包括點滴輸注時也需注意，肝腫大和肝功能異常可逐漸恢復正常。

七、預後：

此症個案通常有良好的治療成效。

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

10

岩藻糖代謝異常（儲積症）

Fucosidosis

一、病因學：

為一罕見之溶小體儲積症疾病，原因是因為 α -L 岩藻糖酵素 (α -L-fucosidase) 的缺乏，結果導致在許多的組織中呈現廣泛性 α -L 岩藻糖蛋白 (α -L-fucosylated glycoproteins)、糖脂質 (Glycolipids) 以及寡糖 (Oligosaccharides) 的堆積。目前已知缺陷基因 α -L-fucosidase 1 gene(FUCA1) 位於第 1 號染色體上短臂的位置 (1p36.11)，在這基因上也已經發現有超過 22 種突變會導致此症的發生。

二、發生率：

全球至今已有約 100 個案例被報告過。

三、遺傳模式：

為一體染色體隱性遺傳，若父母為帶因者，每一胎有 25% 的機率生下患者，50% 的機率是跟父母一樣的帶因者，25% 的機率正常。

四、臨床症狀：

臨床上的發現在神經、骨骼、皮膚方面，包括血管角質瘤 (Angiokeratoma corporis diffusum, ACD) 的產生，其頻率與擴散的範圍會隨著年齡增長而增加。

皮膚的症狀還包括：廣泛性的毛細管擴張 (Telangiectasis)、手足發紺 (Acrocyanosis)、指甲上有紫色的橫紋、手掌腳掌角質化且多血管、排汗異常及乾燥且薄的皮膚等。

岩藻糖代謝異常（儲積症） *Fucosidosis*

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

除了皮膚以外的主要特徵包括漸進式的智能遲緩、神經退化或死亡、較為粗曠的臉孔、生長遲滯、反覆性的呼吸道感染、多重的器官發育不全、內臟肥大及癲癇。

此外依據臨床特徵可分為三型：

- (一) 第一型：此型臨床表現大多數以嚴重的形式表現，在 6 個月後即出現神經方面的惡化情形，之後大約只有 10 年的生命期。
- (二) 第二型：此型臨床表現大多數較少以嚴重的形式表現，神經方面的惡化情形也較少發生，生命期可為 20 ~ 40 年。
- (三) 第三型：此型在神經學上惡化的臨床表現較第一型與第二型更為輕微。

五、診斷：

在診斷上主要為遺傳專科醫師根據個案的臨床表徵作評估，可經尿液進行特殊檢查，以檢測代謝物質含量有無異常，再者可進一步經血液或皮膚切片進行酵素分析，以及 FUCA1 基因檢測。

六、治療：

目前仍無良好的治療方式，有些案例接受骨髓移植或幹細胞治療，藉以改善酵素缺陷的狀況與身心的發展，但這些必需是在未出現神經學上損傷的症狀時就先進行，因為神經方面的損傷是不可逆的。在未來，也許也可採取酵素補充療法或基因治療。



11

原發性肉鹼缺乏症

Primary Carnitine Deficiency

一、病因學：

脂肪酸 β 一氧化 (β -Oxidation) 的過程是在粒線體中進行，而肉鹼 (Carnitine) 則負責將脂肪酸送進入粒線體去進行氧化，這個過程牽涉到好幾個步驟，包括肉鹼的腸胃道吸收及運送 (由肉鹼運輸裝置 Carnitine transport 負責)；肉鹼和脂肪酸結合 (負責酵素：Carnitine palmitoyl transferase 1, CPT 1)；結合型的脂肪酸進入粒線體 (負責酵素：Translocase)；以及肉鹼和脂肪酸分離 (負責酵素：Carnitine palmitoyl transferase 2, CPT 2)，以讓脂肪酸去進行氧化。當其中的任一個酵素缺乏時，都會影響到脂肪酸的氧化。

原發性肉鹼缺乏症患者由於 5q31.1 位置上的 SLC22A5 (Solute Carrier Family 22, Member 5) 基因缺陷，造成患者缺乏細胞膜上的肉鹼運輸裝置 OCTN2 (Sodiumion- dependent carnitine transporter)，導致肉鹼由尿中流失，造成體內肉鹼缺乏。

當細胞內的肉鹼缺乏時，將使脂肪酸進入粒線體的步驟出問題，因此沒有足夠的脂肪酸進行 β 一氧化作用與產生能量，也無法提供足夠的酮體供腦部使用。主要為造成心肌、中樞神經系統及肌肉骨骼等系統的病變。

二、發生率：

此症在日本的發生率約為 1/40,000；在澳洲則約為 1/37,000 ~ 100,000。此

原發性肉鹼缺乏症

Primary Carnitine Deficiency

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

症在台灣的發生率：新生兒篩檢提供了新生兒及其母親原發性肉鹼缺乏症之偵測，新生兒之發生率為 1/6,7000，而母親之罹病率為 1/33,000。對於母親進行原發性肉鹼缺乏症之偵測，可能可以預防她們日後產生心肌擴張之情形。然而相關研究發現，國人具有一常見的突變點，此突變點亦好發於東南亞沿海，如：香港、澳門等地，推測此突變可能具有「方舟效應 (Founder Effect)」，導致此症在南中國地區居民的發生率較其他地區為高。

三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳，若父母是此症帶因者，表示各帶一條有缺陷基因的染色體，因另一條染色體上的基因表現正常，所以不會發病，但下一代不分男女，每一胎有 25% 的機率為患者，50% 的機率是跟父母一樣的帶因者，25% 的機率正常。

四、臨床症狀：

此症主要造成心肌、中樞神經系統及肌肉骨骼三方面的症狀；在疾病初期，患者易發生低酮體性低血糖的腦神經病變，而出現昏睡、意識混亂，甚至是昏迷的情形發生。

若未能及時的給予肉鹼補充，而出現反覆性的腦神經病變，可能導致患童出

現發展遲緩及中樞神經功能失常的情形。此外，長期低酮體性低血糖的症狀，易進而造成肝腫大、肝臟脂肪變性 (Steatosis)、肝功能指數上升及高血氨症。

在心臟方面，較大的患童可能出現心臟肥大等心肌病變，並易進展成心衰竭。

在肌肉方面，常出現虛弱、肌肉低張力及肌肉無力的情形。此外，肉鹼缺乏也會造成腸胃蠕動不良，造成反覆性的腹痛與腹瀉。貧血及反覆性感染也是常見症狀。

雖然在出生後個案的肉鹼代謝即發生異常，但由於疾病的初期症狀較不易察覺，因此若未及早診斷，此症患者的第一次發病就可能會導致猝死。

五、診斷：

在實驗室檢驗項目上，可檢驗患者血液及尿液中的肉鹼濃度、血氨、血糖、尿酸、肝功能、電解質、尿酸、CK（肌肝酸）值、乳酸及凝血功能等數值。並可經心臟超音波、X光等影像學檢查，以了解是否發生心臟肥大的情形。

在疾病確診上，為經皮膚切片，以檢測細胞中的酵素活性，或抽血經分子生物技術進行缺陷基因的檢測。

目前國內將「串聯質譜儀 (Tandem Mass)」的技術應用於新生兒篩檢上，將可能因此可以早期檢測出患者，以於早期提供治療，預防腦部及心臟等器官發生病變。

原發性肉鹼缺乏症 *Primary Carnitine Deficiency*

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

六、治療：

在治療上，平時可口服補充肉鹼，並避免飢餓及禁食的情形發生，以防症狀的惡化。當急性發作，而出現低酮性低血糖的腦神經病變時，則應先給予患者葡萄糖靜脈輸液；若已確認為此症患者，則可經由靜脈補充肉鹼，以提升組織內的肉鹼含量，將有利於粒線體內的脂肪酸運輸及代謝。長期治療的患者，可以口服的方式補充肉鹼。

在過去的治療經驗上，我們曾在一名需要接受換心手術的孩童身上，診斷他為此症；在給予肉鹼補充後，使得心臟功能得以改善，也因此免除了接受換心手術。需注意的是，肉鹼的補充千萬不可一日停藥，以免因為中斷肉鹼的補充而導致心律不整，甚至將有致命的危機；先前曾有數例長期服藥的成年患者，因短期未服藥而導致猝死的遺憾發生。

七、預後：

患者平時不需要採用特殊飲食，但需避免壓力及飢餓；一般建議睡前可食用些生玉米粉，以避免因整夜無進食而導致清晨低血糖的情況發生。患者需要終身使用肉鹼治療，並避免飢餓及禁食的情形發生；若未損害腦中樞及發展的情形，通常患者的預後極佳，學習表現將不會比一般的孩子差。



12

異染性腦白質退化症

Metachromatic Leukodystrophy (MLD)

一、病因學：

此症最早是在 1933 年由 Dr. Joseph Godwin Greenfield 所發現，因此當時稱做 Greenfield's Disease。由於將此一疾病的神經纖維切片以結晶紫染色，不呈紫色而呈黃褐色，具有異染性，因而稱做異染性腦白質退化症。

硫酸鹽—醣脂 (Sulfated Glycolipid) 為形成神經髓鞘的主要成分，主要是因第 22 對染色體長臂 22q13.33 位置上的基因缺損，導致缺乏分解硫酸鹽—醣脂的 ARSA(Arylsulfatase A) 酵素，或少數是由於位於第 10 號染色體上活化蛋白 PSAP(Prosaposin) 酵素的缺損，造成硫酸鹽—醣脂 (尤其是 Cerebroside-3-Sulphate) 無法分解，進而堆積在神經系統而損害神經 (包括周邊神經及中樞神經)，從腦部 MRI 檢查可發現大腦白質有退化的現象；隨病情的惡化，病患的運動及認知功能會逐漸喪失。

二、發生率：

據估約為 1/40,000 ~ 1/10,000 不等。目前此症已列為政府公告罕見疾病，據估我國發生率應為 1/10,000 以下。

異染性腦白質退化症 *Metachromatic Leukodystrophy (MLD)*

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳，如果父母是此症帶因者，表示各帶一條有缺陷基因的染色體，因另一條染色體上的基因表現正常，所以不會發病，但下一代不分男女，每一胎有 25% 的機率為患者，50% 的機率是跟父母一樣的帶因者，25% 的機率正常。

四、臨床症狀：

此一疾病不分性別，可能在各年齡發生，年紀愈小發病，惡化程度通常也愈快。由於硫酸鹽—醣脂的逐漸儲積，使得運動神經傳導速度愈來愈慢；剛開始可能出現步態不穩、注意力下降、痙攣等症狀，接下來的數年內會相繼出現運動失調、四肢麻痺、痴呆；此外成人型患者，可能會有精神症狀出現。依發病年齡不同，主要可分為以下三種類型：

認識 罕見疾病 (一)

類型	發病年齡	發生率	症狀表現	病程
嬰幼兒型	小於 6 歲	較常見	嬰兒期 (18 個月前) 的發展大多正常，但隨病程進展，一開始是出現平衡感變差、動作發展障礙或退化 (可能無法學會走路)，接著會影響說話、認知及其他運動能力，肌肉可能會有僵直性的疼痛，麻痺及癱瘓在發病後 1 ~ 2 年發生。	通常於診斷後 5 ~ 10 年內死亡。
兒童型	6 ~ 18 歲	較少見	發病前的發展都正常，一開始是出現步態不穩、行為改變，接著可能有認知異常、學習及行為障礙、忘記學會的技巧、智能下降等症狀，發病後 6 ~ 8 年中可能會麻痺或眼盲。	通常於診斷後 10 ~ 15 年內死亡。
成人型	18 歲以上	罕見	病程跟兒童型類似，一開始是步態不穩、平衡感變差等動作及認知的障礙，成人可能出現人格改變、精神異常，可能會因注意力、判斷力下降、學校或工作表現退步，而有焦慮、混亂的反應，隨病程進展會逐漸喪失運動能力，但惡化程度較幼兒及兒童型來得慢。	

異染性腦白質退化症 *Metachromatic Leukodystrophy (MLD)*

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

五、診斷：

目前的檢驗方式，主要為腦部核磁共振 MRI 檢查，可以發現腦部有去髓質化 (Demyelination) 的現象，尤其在大腦半球體中央白質部份。另外，小腦萎縮及腦脊髓液 (CSF) 中蛋白質增加也很常見。神經纖維切片可以看到異染性物質出現，電子顯微鏡檢查可看到稜柱狀的顆粒。但確認診斷仍需要進行酵素分析。

可利用患者的尿液、白血球、血清、皮膚纖維芽母細胞 (Fibroblast) 來測定芳基硫酸酯酶 (Arylsulfatase A, ARSA) 的酵素活性，對疑似患者可先進行血液酵素分析作為初步檢驗，患者血液中 ARSA 酵素活性通常低於正常的 20%，此外，ARSA 基因分析也有助於釐清診斷。

六、治療：

對於尚無症狀的患者，骨髓移植可減緩神經系統的損傷；但運動功能仍可能會逐漸喪失。由於神經的損傷為不可逆，因此目前沒有藥物或其他可行的治療方式，僅能針對症狀做改善或支持。患者若有癲癇症狀，一般會使用標準的抗癲癇藥物；治療彎縮可以使用肌肉鬆弛劑，有少數病人可利用 Vigabatrin(一種抗抽筋藥) 來緩解疼痛性痙攣。物理治療及家人參與行走，使用輪椅、管灌餵食及一些其他照護上的改變是需要的。目前酵素補充療法及基因治療正在進行臨床試驗。

參考資料

- Form of progressive cerebral sclerosis in infants associated with primary degeneration of interfascicular glia. Greenfield, J. G. Proc. Roy. Soc. Med. 1933,26: 690-697.



13

粒線體疾病

Mitochondrial Disorder

一、病因學：

粒線體是身體內細胞產生能量 (ATP) 的地方，眾多重要的生化反應皆發生於其內。也可將其比喻為「細胞的發電機」，當它生病了就無法釋出足夠的能量，在對於能量需求大的器官裡會產生病變。

二、發生率：

在不同細胞中粒線體的數目不一，取決於該細胞的代謝水平，代謝活動越旺盛的細胞粒線體越多。而每個粒線體內又有 2~10 個粒線體 DNA，每個粒線體 DNA 都有發生問題的可能性。

在台灣目前已知可能與粒線體缺陷相關的疾病已有 50 多種，粒線體疾病已被納入政府公告罕見疾病之列；而國內 300 ~ 400 個家族有粒線體基因缺陷現象，目前全球粒線體相關疾病的盛行率約 1/8,500。

三、遺傳模式：

細胞質中胞器 (粒線體) 中的 DNA 發生突變，大部份此疾病為遺傳性，但也有部份是因自體基因突變所造成。通常是由母親遺傳給下一代，因為在精卵結合時，精子的粒線體並不會進入卵子內，也因此受精卵的粒線體 DNA 全部都是來自母親。

四、臨床症狀：

就發生年齡而言，從新生嬰兒至成年人都有可能發病。有些是持續而明顯的症狀表徵（如發展遲緩、抽搐等）；有些為非特異性症狀（如偏頭痛、身材矮小等）。粒線體 DNA 的突變量通常要達到一定的閾值才會表現症狀，大約是 高於 70% 粒線體 DNA 發生突變才會造成粒線體疾病。

各器官視不同症候群之表現而有不等程度的病變：

侵犯的部位	臨床症狀
腦部	頭痛、抽搐、意識障礙、皮質性視盲、半身癱瘓、智力不足、精神運動發育遲緩、腦幹功能異常等。
肌肉	各種不同程度的肌肉病變
心臟	心肌肥大、心房室傳導異常。
眼睛	眼瞼下垂、外眼球肌麻痺、視神經萎縮、視網膜病變。
腎臟	腎小管功能異常
肝臟	肝功能異常
腸胃	嘔吐、腹瀉、假性腸阻塞。
胰臟	糖尿病
骨髓	功能異常
其他	耳聾、身材矮小、週邊神經病變、皮下脂肪瘤等等。

五、診斷：

主要靠臨床症狀判斷，加上一些輔助檢查，如測定血中乳酸值、眼底檢查、腦部核磁共振、肌肉功能等。最後的確認需做粒線體酵素定量分析與基因檢查。

六、治療：

此病目前仍無根治方法，但是醫學界對粒線體病的認識已日漸增多，且可針對個別情況觀察和改善狀況。世界各地的研究機構已盡力研究醫治粒線體病的新藥。大都採支持療法，即對疾病症狀來治療，目的在減緩疾病引起的症狀，但目前並無良好而有效的治療方式，甚至有些症狀也無法改善。

雖然目前仍缺證據支持粒線體疾病患者使用維生素和輔因子的關係，然而有些粒線體疾病患者在使用輔酶 Q10(Coenzyme Q10) 後宣稱有助益，缺乏粒線體蛋白複合體次單元 Complex I 和／或 Complex II 的患者口服核黃素 (Riboflavin) 或許能有所助益。

七、預後：

由於粒線體缺陷帶因者未必會在出生後立即發病，有的人雖然帶因，但或許到發病前還有 20 ~ 30 年的健康生命。

一、病因學：

是因患者身體紫質 (Porphyrin) 與其衍生物代謝異常所致，不能正常生產血色素與肌紅蛋白及細胞色素；紫質是人類血色素的組成物 - 血基質 (Heme) 的前驅物，因合成血基質的酵素活性異常使患者身體內的紫質或其前驅物造成過量的累積。

患者發作時間不一，有些在兒時或青春期發病，甚至在長大成人之後才發作。此症發作時可能導致相當危險的狀況，有時甚至會致命。目前為止，此症已知至少可分成七種類型，分別是因合成血基質途徑中的不同酵素缺陷所造成。

二、發生率：

根據臨床統計約為 1/300,000。

三、遺傳模式：

可分為遺傳性或後天性，若為酵素缺陷則為遺傳性，大多是體染色體顯性遺傳；後天影響為環境因子造成，如藥物、化學物質、飲食及紫外線過度照射暴露所致。

認識 罕見疾病 (一)

四、臨床症狀：

臨床上特徵	併發症
尿液呈紅色 牙齒顏色異常 皮膚對陽光敏感，曬太陽後會紅腫、疼痛、起水泡，而且痊癒得很慢，康復後會變色或留下疤痕。 腹部劇痛 嘔吐、便秘 四肢和背部疼痛 身體麻痺，肌肉變得無力 性格改變 身體的電解質不平衡	呼吸系統衰竭 膽結石 肌肉麻痺加劇昏迷

此外在臨床上則有以下分類：

類型	缺陷酵素	遺傳模式	主要症狀
急性間歇性紫質症 Acute intermittent porphyria (AIP)	HMBS	體染色體顯性	神經內臟症狀
遺傳性糞紫質症 Hereditary coproporphria (HCP)	CPOX	體染色體顯性	神經內臟症狀 偶爾皮膚對陽光敏感
異位型紫質症 Variegate porphyria (VP)	PPOX	體染色體顯性	神經內臟症狀 偶爾皮膚對陽光敏感
Acute hepatic porphyria	ALAD	體染色體隱性	神經內臟症狀

類型	缺陷酵素	遺傳模式	主要症狀
緩發性皮膚病變紫質症 Porphyria cutanea tarda (PCT)	UROD	體染色體 顯性	皮膚對陽光敏感
先天性紅血球合成性紫質症 Congenital erythropoietic porphyria (CEP)	UROS	體染色體 隱性	皮膚對陽光敏感
血球合成性原紫質症 Erythropoietic protoporphyrin (EPP)	Ferrochelatase (FECH)	體染色體 隱性	皮膚對陽光敏感

五、診斷：

臨床表徵多樣化，在診斷上除了經遺傳專科醫師的評估外，並需配合相關實驗室檢查以進行確認及辨別診斷。

六、治療：

- 保持身體的電解質平衡，維持血液裡的氧氣含量。
- 注射正鐵血紅素。
- 吸收多些糖類，吃高糖餐。
- 服止痛藥。
- 避免曬太陽，塗上防曬物品。
- 避免皮膚受傷。

認識 罕見疾病 (一)

並需注意藥物使用上之安全性，下表為有害及可安全使用之藥物，個案於服用前都應徵詢醫師意見為宜：

有害之危險藥物	可安全使用藥物
治皮膚表面黴菌病之抗生素 Griseofulvin	盤尼西林與誘導藥 Penicilline and dervivatives
抗癲癇藥 Anti-epilepsy drugs (phenytoin, etc)	鎮靜安眠之抗痙劑—水化氯醛 Chloral hydrate
避孕丸 Birth control pills	鏈黴素 Streptomyc
酒精 Alochol	腎上腺促糖皮質激素 Glucocorticoids
麥角 Erogts	溴化物 Bromides
治噁心嘔吐之鄰茴香醯胺鹽酸鹽 Metoclopramide	胰島素 Insulin
治革蘭氏陽性菌感染病結合病及皮膚化膿性感染症之抗生素 Rifampin	癩茄鹼 Atropine
解熱鎮痛劑 Diclofenac	用於抑制胃酸分泌之組織胺拮抗劑 Cimetidine
荷爾蒙製劑 Danazol	血清素 Serotonin reuptake inhibitor (antidepressants)

七、預後：

目前尚未有完全治癒此症的方法，僅能給予症狀治療，因此首先需要有一個正確的診斷，才能針對特定的類型做相關照護與護理，若能稍加注意，患者可過正常人的生活，疼痛和不安可以用嗎啡與水化氯醛 (Chloral hydrate) 來控制，有些婦女紫質症的發作與月經週期有關。

因為許多化學藥物都可能造成紫質症，因此藥物治療必須十分小心，若是緩發型皮膚病變紫質症的患者，要絕對避免飲酒與其他已知因子。

一、病因學：

是一種較少見的遺傳性疾病，由於基因缺陷導致身體對銅的代謝異常而造成，由於過多的銅堆積在不同的器官如在肝、腎、腦、眼睛，會導致許多併發症而產生對組織的毒性與破壞。

就如維他命之於人體一般，少量的銅是需要的，就大部分的食物而言都含有銅的成分，一個健康的人能將過多的銅代謝排除，但此症患者卻沒有這種能力，從一出生開始，銅會漸漸堆積在肝臟與腦部，造成肝炎和中樞神經方面的異常。

有一些患者則因基因突變而致病。1985年由Frydman首先報告此症的基因異常在第13對染色體之Esterase D locus上，1990年Houwen等學者更清楚指出基因位於第13對染色體的長臂上q14-21負責產生Copper-transporting ATPase這個酵素的基因(ATP7B)上發生突變所造成的。此基因的產物被認為是與傳送銅有關的蛋白質，人體肝臟中銅含量很多，它的缺乏會導致從膽汁排出的銅減少，進而堆積在肝臟與身體其他的器官。

直至目前仍有許多患者找不出異常突變之位置，而且許多患者雖有突變，但表現出不同程度的臨床症狀和發病年齡，代表此症仍有許多未知的地方。

二、發生率：

約 1/500,000 新生兒。有時患者在孩童期就開始呈現臨床症狀，但大多數患者在 20 ~ 40 歲之間才發病，而有些患者只表現肝臟方面的異常，應注意的是許多患者是以慢性肝炎做為最初的臨床表現，因此對於不明原因的慢性肝炎患者，尤其當發生於孩童期或青年期之時，應測定其血液中「銅藍蛋白（Ceruloplasmin）」的濃度。中國人的發病年齡較一般歐美為早，可能與米食中含銅量較多有關。

三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳，如果父母是此症帶因者，表示各帶一條有缺陷基因的染色體，因另一條染色體上的基因表現正常，所以不會發病，但下一代不分男女，每一胎有 25% 的機率為患者，50% 的機率是跟父母一樣的帶因者，25% 的機率正常。由於患者的兄弟姐妹亦有 25% 的罹病機率，因此不論有無症狀發生，建議皆需接受篩檢。

四、臨床症狀：

在 5 歲前會出現症狀的患者並不多見，多半發生於青少年晚期，可能會以肝臟或中樞神經系統的問題表現出來。其中肝的表現為先，也可能兩者同時出現，事實上大約有 1/2 的患者，肝臟是其唯一影響器官。

臨床上主要表現		
肝臟症狀	好發年齡為 10 ~ 15 歲	很像肝炎或肝硬化的表現，可能出現肝酵素的指數上升、肝脾腫大、黃疸、白蛋白降低、腹水、凝血機能異常（溶血性貧血）、血中氨增高或肝異常引起的腦病變等狀況出現，或是以較緩慢的情況漸進。當發現肝炎時，常常被誤認為病毒性肝炎 (Infectious hepatitis) 或是感染性單核白血球增多症 (Infectious mononucleosis)，所以建議罹患肝病者，都應由醫師評估檢查是否有罹患此症的可能性。
神經系統症狀	通常在成人階段	顫抖／不自主運動／僵直 肢體張力異常／步伐不穩／行動緩慢 口齒不清／流口水／吞嚥困難 寫字縮小症／面具臉 角膜異常 (Kayser Fleischer 氏環) 通常見於角膜之緻密層 (Descemet's membrane)，呈現棕褐色之銅顆粒。
類似巴金森氏症症狀		行動遲緩／肢體僵硬／休息性顫抖

臨床上主要表現		
精神病症狀	約 1/3 患者以此症狀最早出現	精神症狀多樣化 從出現一些情緒不穩的現象到明顯的憂鬱症、躁症、精神錯亂、人格改變、甚至自殺行為。 有些可從學校功課或工作上的表現受影響觀察出來
身體其他部位		腎小管病變 (Renal tubular acidosis) 或腎功能異常白血球與血小板過低／溶血性貧血／角膜異常 (Kayser Fleischer 氏環)；在女性則會有月經不規則、無月經，或產生不孕、多發性流產現象。

五、診斷：

初步診斷措施應進行醫療會談與理學檢查，40 歲以下患者有無法解釋的中樞神經系統疾病、慢性活動性肝炎的症狀和病徵、無法解釋的血清轉移酵素持續升高、後天性溶血性貧血、無法解釋的肝硬化，或有威爾森氏症親屬的人，都應該考慮到此症。

確診可藉由以下證實：

1. 存在 Kayser-Fleischer 氏環
2. 血中銅藍蛋白含量低於 20 mg
3. 每克乾燥肝臟活體切片標本的含銅量超過 205 mg

六、治療：

目標是降低組織中銅的含量至正常狀態，在這方面，使用銅的螯合劑 (Chelating agent)，例如 D 青黴胺 (D-penicillamine; Cuprimine, Depen) 或是 Trientine HCl (Syprine) 等，在大部分的患者都有顯著效果。在治療的最初一個月內每週要做幾次白血球檢查和血小板計數、尿液分析及體溫測定，之後也需不定時的檢驗。

此症需終身治療，治療不完全或治療間斷都可能引起無法恢復的發病，短期停止治療後再度施用青黴胺可能再出現過敏的反應。治療期中任何時間，甚至已經順利的治療好幾年，都還是有可能出現顆粒性白血球減少、血小板減少、腎病症候群、Goodpasture's 症候群、全身性紅斑性狼瘡、嚴重關節痛、或重症肌無力，有時藥的毒性和劑量多少有關，可減低劑量至無毒性作用但仍具治療效果的程度。

持續給予低劑量類固醇可以控制青黴胺引起的狼瘡和關節痛。腎病症候群的病人應短期停藥，有時候再開始治療時蛋白尿就不會復發。

口服適量的鋅鹽 (Zinc salts) 可以限制腸道中銅的吸收，為治療時的佐劑，且其副作用極低。抗氧化劑如：維生素 E 或許可和螯合劑或鋅一同使用，防止組織，特別是肝臟被破壞。

如果肝臟的損害已經到了不可逆的階段，就必須考慮實行肝臟移植。

七、預後：

個案在平日飲食上，含高量銅的食品，如巧克力、核果、脫水的果類、動物肝臟、有殼類海鮮、菇類等，都要盡量避免食用，特別是在開始治療的時候。治療此症應愈早預後愈好，時間一久身體的器官損傷也愈大，所以醫師應對此症有警覺性，患者接受治療也需持之以恆，不可隨意減藥或停藥，避免造成病情惡化而有生命危險。

參考資料

- Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13: linkage to the esterase D locus. Frydman M, Bonne-Tamir B, Farrer LA, Conneally PM, Magazanik A, Ashbel S, Goldwitch Z. Proc Natl Acad Sci U S A. 1985Mar;82(6):1819-21.
- Close linkage of the Wilson's disease locus to D13S12 in the chromosomal region 13q21 and not to ESD in 13q14. Houwen RH, Scheffer H, te Meerman GJ, van der Vlies P, Buys CH. Hum Genet. 1990 Oct;85(5):560-2.



16

持續性幼兒型胰島素過度分泌低血糖症

Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy (PHHI)

一、病因學：

持續性幼兒型胰島素過度分泌低血糖症 (Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy; PHHI)，又名家族性胰島素過多症 (Familial Hyperinsulinism)，舊稱胰島母細胞瘤 (Nesidioblastosis)，是最常造成新生兒低血糖的原因之一。

依不同的病理學發展，可分為兩型：1. 局部型 (Focal PHHI; FoPHHI)：因胰島細胞腺瘤增生 (Adenomatous Hyperplasia)，造成部分胰臟 β 細胞異常分泌胰島素。2. 瀰散型 (Diffuse PHHI; DiPHHI)：整個胰臟的胰島內所有的 β 細胞功能異常，而過度分泌胰島素。

當患者初次發病而就醫時，通常可以發現到血糖異常的低 ($< 1 \text{ mmol/l}$)，若未及早診斷及治療，會因經常嚴重的低血糖，造成發展遲緩及不可逆的腦部損傷，主要是因為與分泌胰島素有關的基因產生突變，目前已知是少有 9 種基因突變與此症相關。

二、發生率：

發生率為 1/50,000 個活產數，在某些易近親通婚的地區；如沙烏地阿拉伯，發生率可能提高至 1/2,500。

持續性幼兒型胰島素過度分泌低血糖症 *Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy (PHHI)*

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

三、遺傳模式：

此遺傳模式為體染色體隱性或顯性遺傳，可能發生基因缺陷的位置有七個： β 細胞上高度親和磺醯酶受體基因 (Beta-cell high-affinity sulfonylurea receptor gene；SUR1，又名 ABCC8 基因)(約 45% 的患者是肇因於此基因的突變，其遺傳模式為體染色體隱性) 及鉀離子通道基因 (Inwardly rectifying potassium channel gene；Kir6.2，又稱 KCNJ11 基因)。約 5% 患者是因為此基因突變造成，遺傳模式為體染色體隱性。

葡萄糖激酶基因 (Glucokinase gene；簡稱為 GCK 或 GK) 及穀氨酸鹽脫氫酶基因 (Glutamate dehydrogenase gene；簡稱為 GLUD1) 以及 HADH、HNF4 及 UPC2 的基因缺陷則以體染色體顯性遺傳方式表現。

四、臨床症狀：

影響的器官或系統	可能有的臨床表徵
胰臟	胰島內所有的 β 細胞功能異常 胰島細胞腺瘤增生
中樞神經系統	因低血糖而抽筋或喪失意識 因長期低血糖導致智能發展遲緩
內分泌系統	胰島素過多 低血糖 胰島素缺乏及糖尿病 (後來可能發展出來)
其他	出生時體重較重 (平均 3.7 公斤) 飢餓、冒冷汗、發紺等低血糖的症狀 高血氨 (多為 GLUD1 型基因缺陷的患者)

五、診斷：

(一) 實驗室檢查

- 飯後低血糖 3 mmol/L ; 54 mg/dL
- 低血糖時，血及尿中的酮體不會升高，胰島素偏高 (>10 U/mL)
- 胰島素與血糖比值的可能高達 0.4 ~ 2.7 (正常值 <0.3)
- 需靜脈注射大量葡萄糖 (>10 mg/kg/min) 才能維持正常血糖值

(二) 攝影檢查

可經由超音波、電腦斷層或核磁共振等方式，檢查局部型患者胰臟上腺瘤的大小，但通常因腺瘤過小不易檢查出來。瀰散型患者則無法經此檢查出來。

(三) 基因檢測

若為家族型患者，可抽血經分子生物技術，檢測是否帶有缺陷基因。

(四) 辨別診斷

GLUD1 基因缺陷的患者，因穀胺酸脫氫酶 (Glutamate dehydrogenase) 的異常造成肝臟中穀胺酸的過度氧化，而減少 N-乙醯穀胺酸 (N-acetylglutamate, NAG) 的合成，導致氨的堆積，使得患者同時合併有高血氨 (Hyperammonemia) 的症狀，而稱為高胰島素—高血氨症 (Hyperinsulinism- hyperammonemia syndrome; HI/HA)。因此這型的患者除低血糖的症狀外，可能還伴隨有血中胺基酸的檢測異常，及血氨的數值升高。

持續性幼兒型胰島素過度分泌低血糖症 *Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy (PHHI)*

六、治療：

(一) 藥物治療

目標為維持血糖在正常值，預防因長期低血糖而導致智能發展遲緩或抽搐等神經學症狀。當發生低血糖時，可能需立即予以靜脈注射葡萄糖或升糖素。此外可使用 Diazoxide、Chlorothiazide 等藥物抑制胰島素分泌。

高胰島素 - 高血氨症 (HI/HA) 對 Diazoxide 的反應非常好，只要能及時診斷，患者通常有良好的預後。

(二) 手術治療

當藥物治療無效或為局部型腺瘤的患者，可考慮接受胰臟切除手術 (95% 以上)。

七、預後：

日常生活需預防低血糖的發生，以少量多餐的方式增加進食的頻率，並選擇高碳水化合物高蛋白的飲食方式，並可食用生的玉米粉，以維持正常血糖值。

留意低血糖的症狀，隨身攜帶糖果等糖份高的食物，若突然出現飢餓、頭暈、抽搐或昏迷等情況，需立即檢測血糖，並補充糖份。

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章



17

半乳糖血症

Galactosemia

一、病因學：

由於半乳糖 (Galactose) 轉變成葡萄糖 (Glucose) 的代謝途徑發生機能障礙，導致體內半乳糖的堆積，引起血中乳糖濃度增加。目前已知有三種缺乏酵素會造成此代謝障礙：為半乳糖激酵素 (Galactokinase, GALK)、半乳糖—1—磷酸尿甘醯轉移酵素 (Galactose-1-phosphate uridylyl transferase, GALT)，及尿甘雙磷酸半乳糖—4—異構酵素 (Uridine diphosphate-4-epimerase, GALE)。由於代謝乳糖時的中間產物無法有效移除，持續堆積在體內造成腦、肝、腎等重要器官組織障礙與智能遲緩，若無介入治療甚至會危害生命。

二、發生率：

台灣地區約為 1/744,000，歐美白人發生率約為 1/10,000。半乳糖激酵素缺乏型患者多屬於臨床症狀較輕的病例，可能的臨床症狀為白內障。尿甘雙磷酸半乳糖—4—異構酵素缺乏的個案，一般說來不會出現臨床症狀。

台灣地區患者多為暫時型，至於酵素缺乏的個案，則一半為半乳糖—1—磷酸尿甘醯轉移酵素缺乏，另一半為半乳糖激酵素缺乏。

三、遺傳模式：

為一種體染色體隱性遺傳疾病，患者的雙親若皆為帶因者，患者的手足也需

進行檢測以排除罹病的可能性。

女性患者應追蹤卵巢功能，以避免其功能不足或不孕。

四、臨床症狀：

若為半乳糖—1—磷酸尿苷轉移酵素 (Galactose-1-phosphate uridylyltransferase) 缺乏的患者，出生時並無異狀，餵乳數天後發生嚴重吐奶、呈昏睡狀，之後會有肝脾腫大、黃疸，嚴重的患者會因血液感染而死亡。至於半乳糖激酵素 (Galactokinase, GALK) 與尿苷雙磷酸半乳糖—4—異構酵素 (Uridine diphosphate-4- epimerase, GALE) 缺乏的患者症狀較為輕微。

症狀較輕而存活的個案，會有生長發育及智能的障礙、白內障及肝硬化等症狀。

五、診斷：

新生兒出生 3 ~ 4 天在餵食乳汁後以新生兒篩檢方法測定濾紙血片檢體中半乳糖濃度，此濃度為包括半乳糖及半乳糖—1—磷酸鹽的總含量。當濃度高於 8 mg/dL 時，需進一步複查。半乳糖濃度若有明顯偏高之現象，應先確定個案是否已有臨床症狀。有症狀者於採集複檢血片檢體後立刻治療，之後再進行確認診斷工作。

無症狀者則待確認診斷後再決定是否治療。陽性個案可能因為肝功能不良或

肝臟成熟較慢而造成暫時性的血中半乳糖濃度上升，或是由於先天代謝瓜胺酸 (Citrulline) 的酵素缺乏而導致第二型瓜胺酸血症 (Citrullinemia)，或是先天代謝半乳糖的酵素缺乏而導致半乳糖血症 (Galactosemia)，因此需要進一步確認診斷。

確認診斷除了仰賴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後半乳糖及半乳糖—1—磷酸鹽的濃度、定量半乳糖—1—磷酸尿醯轉移酵素的活性、定量半乳糖激酵素的活性、及分析血液中相關胺基酸的含量。

六、治療：

當懷疑可能患有典型半乳糖血症時，在尚未確認診斷前，應立即開始避免攝入含有乳糖或半乳糖的飲食，避免可能的損傷。利用良好的飲食控制治療效果相當良好。此症的治療一般是以不含半乳糖的食物進行飲食控制治療。

患者接受飲食控制治療後，需定期監測生長發育，智力發展，血中半乳糖及半乳糖—1—磷酸鹽 (Galactose-1-phosphate) 之含量，以及監測尿液中半乳糖醇 (Galactitol) 含量，確認飲食控制是否合宜。

禁食或避免食用	改餵食特殊配方奶粉	需補充
母乳／牛乳／乳製品 動物內臟 乳鈣質 罐頭食品／食品加工半成品 富含棉子糖 (Raffinose) 及菜豆糖 (stachyose) 的蔬菜，如豌豆、扁豆等	可用豆奶，如新素美、愛心美、AL110 等替代牛、母乳餵食。 使用特殊配方奶粉之後，也可視個別復原情形，再慢慢換回一般奶粉。 往往奶粉不易購買，得由醫師診斷再予以處方。	鈣質 維生素 B2 維生素 D

七、預後：

在定期監控飲食及適當治療下，大部分患童發育正常。一般而言，下一胎無須終止懷孕。

定期檢查眼科以偵測並矯正併發症的發生。若能早期發現早期治療，根據國外的文獻報告，對於典型半乳糖血症 (GALT 缺乏) 患者可預防新生兒期的急性症狀。但是這些患者在成長後仍需注意是否有其他併發症如卵巢功能早期喪失 (女性)、語言障礙、運動神經失調及學習方面的問題。

18

黏脂質症

Mucopolidosis

一、病因學：

黏脂質症為先天代謝異常的溶小體儲積症，患者因酵素的缺乏，造成體內細胞無法順利代謝一種稱為「黏脂質 (Mucolipids)」的脂質複合物，而在細胞中堆積，進而造成器官的損傷。

患者的臨床表現相當多樣化，症狀可能在患者一出生、幼年期或甚至到了成人期才表現出來，早期症狀常為視覺障礙及發展上的遲緩，隨病程進展，進而表現出骨骼異常及其他器官系統上的病變。

目前已知有四種分型，各是由於不同位置上的基因缺陷及酵素缺乏所致，其中已知黏脂質症第四型 (ML IV) 在猶太裔族群中的發生率高於其他種族，在目前確診的 ML IV 患者中，多數為阿胥肯那斯猶太人 (Ashkenazi Jews)，據估其帶因率約為 1/100。

其分型及致病基因簡述如下：

分型	缺乏酵素	染色體位置	基因突變點
第一型 ML I (Sialidosis I)	α -N-acetyl neuraminidase (sialidase)	6p21.33	NEU1
第二型 ML II (I Cell disease)	UDP-N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase	12q23.2	GNPTAB

分型	缺乏酵素	染色體位置	基因突變點
第三型 ML III (Pseudo-Hurler)	UDP-N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase	12q23.2	GNPTAB
第四型 ML IV	TRPML1 (陽離子通道) 異常 Mutation of a non-selective cation channel, TRPML1	19p13.2	MCOLN1

二、發生率：

此症在世界各地的發生都相當罕見，目前我國的發生情形尚不明確。此症第四型 (ML IV) 在阿胥肯那斯猶太人中有較高的發生率，其帶因率約為 1/100。

三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳，如果父母是帶因者，表示各帶一條有缺陷基因的染色體，因另一條染色體上的基因表現正常，所以不會發病，但下一代不分男女，每一胎有 25% 的機率生下此症患者，50% 的機率是跟父母一樣的帶因者，25% 的機率正常。

認識 罕見疾病 (一)

四、臨床症狀：

分型	主要表徵
第一型 ML I (Sialidosis I)	<ul style="list-style-type: none">• 中樞神經系統退化• 視網膜的特定部位出現櫻桃紅斑塊 (Cherry-red spot)• 多發性成骨不全 (Dysostosis multiplex)(+ / -)
第二型 ML II (I Cell disease)	<ul style="list-style-type: none">• 肝脾腫大 (Hepatosplenomegaly)• 中樞神經系統退化• 多發性成骨不全• 外觀異常 (Dysmorphic appearance)• 角膜渾濁 (Corneal clouding)、眼肌麻痺 (Ophthalmoplegia)• 心臟病變
第三型 ML III (Pseudo-Hurler)	<ul style="list-style-type: none">• 肝脾腫大 (+ / -)• 中樞神經系統退化 (+ / -)• 多發性成骨不全• 外觀異常 (+ / -)• 心臟病變
第四型 ML IV	<ul style="list-style-type: none">• 中樞神經系統退化• 角膜渾濁、眼肌麻痺

五、診斷：

在診斷上主要由遺傳專科醫師就臨床表徵進行評估與診治，並配合相關的影像學及實驗室檢查。

分型	主要表徵
第一型 ML I (Sialidosis I)	初步可以經尿液以檢測寡糖 (Oligosaccharides) 數值。在確認診斷上，可經血液或皮膚切片所培養的纖維母細胞，進行 alpha-N-acetyl neuraminidase 酵素檢測，此法亦可用於經羊膜穿刺取得的羊水細胞，以進行產前診斷。
第二型 ML II (I Cell disease)	初步可以經尿液以檢測寡糖 (Oligosaccharides) 數值。在確認診斷上，可經血液或皮膚切片所培養的纖維母細胞，進行 N-acetylglucosaminyl-1-phosphotransferase 酵素檢測。
第三型 ML III (Pseudo-Hurler)	同 ML II
第四型 ML IV	患者血中胃泌素 (Gastrin) 數值上升，確診方式為經皮膚或結膜的病理切片，發現異常的薄狀組織，以及在患者不同的細胞形態上，發現無定形的細胞質 (Amorphous cytoplasmic)。最近認為從結膜細胞經 PAS 染色所發現的典型空泡狀，亦可作為確診上的發現。

六、治療：

目前各型尚無治癒的方式，主要視個案的症狀表現提供支持性療法，並可藉物理治療等復健，以維持患者的活動功能。



19

碳水化合物缺乏醣蛋白質症候群第一型

*Carbohydrate Deficiency Glycoprotein
(CDG) Type I Syndrome*

一、病因學：

人類的血漿蛋白，除了白蛋白之外，幾乎都是醣蛋白。醣蛋白 (Glycoproteins) 在人體內扮演數個重要的功能，使身體內複雜的化學過程可行正常的功能，包括：

- (一) 發送信號使身體內的細胞之間互相作用。
- (二) 參與運輸功能使營養物質從身體的一部分傳送到另一個部分。
- (三) 當血液凝聚時也有其作用，許多血型物質均為醣蛋白。
- (四) 調節身體內的某些器官功能與身體內荷爾蒙的活性作用，包括幫助調節生長速率、性別的發展及新陳代謝等。

目前至少發現 40 種 CDG 的類型，14 種是屬於 N-glycosylation 的問題，11 種是 O-glycosylation 的問題，15 種是兩種都影響或是其他型。CDG type Ia 為醣類缺乏醣蛋白症候群中最常見的類型，目前已知其缺陷基因為位於第 16 對體染色體 (16p13.2) 位置的 PMM2(Phosphomannomutase-2)。此症的發生會影響身體內大多數的系統及器官，特別是中樞神經系統的功能 (腦和脊髓)、周邊神經系統 (中樞神經系統外的運動與感覺神經) 及肝臟。

二、發生率：

根據醫學文獻報告顯示，針對此症很難統計出其發生率，原因是因為在世界各地仍有許多區域是無法對於此症患者進行確認與確診工作。

碳水化合物缺乏醣蛋白質症候群第一型 *Carbohydrate Deficiency Glycoprotein(CDG) Type 1 Syndrome*

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳，如果父母是帶因者，表示各帶一條有缺陷基因的染色體，因另一條染色體上的基因表現正常，所以不會發病，但下一代不分男女性別，每一胎有 25% 的機率為此症患者，50% 的機率是跟父母一樣的帶因者，25% 的機率正常。

四、臨床症狀：

影響的器官或系統	可能有的臨床表徵
神經系統	橄欖體橋腦小腦萎縮發育不全 神經元喪失與大腦皮層的膠樣變性，包括基底神經節及丘腦部位脊椎神經的損傷
心血管系統	心肌症 (Cardiomyopathy) 心包膜滲液 (pericardial effusion) 心臟功能不足 (cardiac insufficiency)
頭頸部	臉部的畸形
耳朵	大且發育不良
眼睛	杏仁眼 (Almond-shaped eyes) 斜視 (Strabismus) 視網脈色素炎 (Retinitis pigmentosa)
口腔結構	顎裂 (Cleft palate)

影響的器官或系統	可能有的臨床表徵
胸部	女性乳頭萎縮與乳房有增生現象／乳頭內翻
手和足部	手指指骨呈紡錘狀 (Fusiform phalanges of fingers) 偶會發現蜘蛛狀手指 (Arachnodactyly)
肢端	四肢營養不良／關節攣縮
肌肉	肌肉張力低下運動失調
皮膚	脫皮的橘色皮膚與皮下脂肪缺乏造成不正常的比例對稱性的脂肪堆積及臀部脂質失養症
呼吸系統	呼吸窘迫
胃腸系統	肝腫大與纖維變性／脂肪變性／肝硬化 膠原儲積 / 肝與膽囊的溶小體擴張
泌尿生殖系統	腎病症候群／睪丸纖維變性／突出的大陰唇 生殖腺功能不足
內分泌系統	甲狀腺功能低下，甲狀腺素結合球蛋白及三碘甲狀腺素降低，濾泡刺激素 (follicle stimulating hormone; FSH) 增加
免疫系統	丙型免疫球蛋白過少 (Hypogammaglobulinemia)
生長與發展	生長、活動及心智均遲緩
行為表現	餵食困難、性格外向與易雀躍的個性傾向
其他特徵	較高身材 中等肥胖 凝血功能異常，凝血時間延長

碳水化合物缺乏醣蛋白質症候群第一型

Carbohydrate Deficiency Glycoprotein(CDG) Type 1 Syndrome

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

五、診斷：

主要由遺傳專科醫師根據患者多樣化的臨床表徵進行評估與診治，並配合相關的實驗檢查，目前是以等電聚焦 (Isoelectric focusing) 的方式檢測患者是否有 CDG。患者血中 CDT (Carbohydrate Deficient Transferrin) 數值通常會顯著偏高，此外可經由分子生物技術已進行 PMM2 的基因檢測。

六、治療：

可針對身體不同器官產生的問題，給予特殊療法與支持。而 CDG Ib (Phosphomannose-isomerase, PMI 缺乏症) 可以使用 Mannose 治療。

階段性影響的系統	臨床表徵
嬰兒期 (多系統期)	<p>此期最剛開始的特徵，為神經肌肉畸形引起的餵食困難與嚴重的發展遲緩。大多數新生兒出生時體重正常，卻出現不太想動、懶懶的樣子，吸乳的反應顯得無力。剛出生的第一年，可能皆須接受人工營養的輔助，腹瀉與嘔吐經常發生，所以體重會降於正常標準體重之下。</p> <p>受神經肌肉畸形的影響，造成身體普遍肌肉張力低下，甚至患孩的頭部活動無法控制，不規則的肌肉反射(過度或低下)都會發生。坐起或抓握物體的能力會延遲，雖然手部的協調動作可以藉藥物改善，但爬行的動作仍會更延緩才會發生。</p>
嬰幼兒晚期~幼年期 (運動失調/心智遲緩階段)	<p>內部器官功能衰退情形，在此期間會較為減緩，包括肝臟腫大、心包液滲出、胃腸出血等，在此期間會較減少。然而關於孩童發展幾個症狀和特性會有不同程度的改變。心智遲緩的範圍從中度到嚴重都有，心智情況漸趨穩定，除非類似中風的情況再發生，才會使患童的心智能力再惡化。</p> <p>雖然會有聽力及視力方面受損的問題，然而在許多情況下，患童仍可以透過手勢或姿勢的使用來表達，進而與人們溝通，多數的患童是屬於外向與友善的。</p>

認識 罕見疾病 (一)

階段性影響的系統	臨床表徵
<p>青少年期 (腿部萎縮階段)</p>	<p>在這時期的症狀普遍表現穩定。這個階段的發展，由於小腦的發育不全，而導致協調與平衡上的困難（小腦運動失調），但症狀會趨於穩定；類似中風的情況已消失，癲癇引起的抽筋現象會減少。</p> <p>此外，大多數的患者內臟器官功能損傷也不常發生，肝臟功能已趨向穩定。脂肪墊和其他的皮下增生物質也許會縮小或者消失。</p> <p>許多患者可以發展出簡單的語言，運用符號或者手勢來表達。甚至可能可使用字母畫或寫一些信函。</p> <p>大多數患者因周邊神經系統可能惡化，導致腿部肌肉無力、萎縮甚至畸形，所以需要輪椅來協助活動。</p>
<p>成年期 (穩定失能階段)</p>	<p>此症的女性患者沒有青春期，因此沒有第二性徵之發育（乳房、臀部、腋毛及陰毛皆未生長與發育）月經未來潮及不孕。</p> <p>嚴重的視力缺損，造成斜視與視網膜退化，一些成年患者提早老化與皮膚上出現皺紋。</p> <p>雖然此期患者仍需要繼續給予日常生活與活動上協助，若接受特殊教育訓練，可發展出一些簡單的句子。</p>

一、病因學：

人體的脂肪組織扮演重要的角色，除了可以調節體溫及保護組織避免外部傷害外，最重要的功能為儲存脂肪，提供人體能量所需，若脂肪組織缺乏，將造成生理代謝的失調。先天性全身脂肪失養症（又稱為 Berardinelli-Seip Syndrome）便是一種脂肪組織缺乏之先天性疾病，患童自出生後，除手掌、腳底、頭皮及部分關節周圍外，其他組織則部分或完全缺乏脂肪組織，因而導致相對性的肌肉肥厚表現。

先天性全身脂肪失養症，因形成原因不同而區分為兩型，此兩型之遺傳模式皆為體染色體隱性遺傳，第一型為位於第 9 號染色體的 AGPAT2 基因 (1-acylglycerol-3- phosphate O-acyltransferase 2) 缺陷所致，造成脂肪無法在脂肪細胞中合成及儲存。第二型則是位於第 11 號染色體的 BSCL2 (Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy 2) 基因缺陷所致，AGPAT2 與磷脂質 (Phospholipid) 的合成有關，而 BSCL2 則與脂肪細胞的分化有關。

二、發生率：

此症相當罕見，整體及在我國的發生率上尚未有明確的推估資料。目前此症已列為我國公告罕見疾病，據估發生率應低於 1/10,000 以下。

三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳，如果父母是帶因者，表示各帶一條有缺陷基因的染色體，因另一條染色體上的基因表現正常，所以不會發病，但下一代不分男女性別，每一胎有 25% 的機率為此症患者，50% 的機率是跟父母一樣的帶因者，25% 的機率正常。

四、臨床表徵：

第一及第二型兩者的臨床症狀大致相同，患者除全身肌肉肥厚外，幼童時期出現生長速率增加、骨齡增加、食慾大增的現象；皮膚色素明顯在頸部、腋下、腹股溝而造成黑色棘皮；手、腳、下巴增大，有如末端肥大症的小孩般；長骨之 X 光攝影則發現骨頭斑駁的現象，猶如骨頭被侵蝕掉；另外全身毛髮增生、肝脾腫大、心肌肥大等也是常出現的症狀；患者於青春期因胰島素阻抗的現象造成嚴重的糖尿病；而女性會出現陰蒂大、月經量少、多囊性卵巢的症狀，不容易懷孕。80% 帶有 BSCL2 基因突變的患者會出現智能障礙；而 10% 帶有 AGPAT2 基因突變的患者會出現智能障礙。此外，帶有 BSCL2 基因突變的患者較容易出現心肌病變。

五、診斷：

主要依據臨床症狀來判定，配合各項生化檢查，可發現患者血漿具有較高的胰島素及三酸甘油酯，以及較低的高密度膽固醇，另外，荷爾蒙瘦體素 (Leptin)

先天性全身脂質營養不良症 *Congenital Generalized Lipodystrophy*

通常較正常值低。目前基因檢查結果可作為遺傳諮詢及生育下一胎之參考資訊。

六、治療：

以飲食控制為主，低脂 (20% ~ 30% 能量來源為脂肪) 及高纖食物為原則，以控制三酸甘油酯在正常範圍。醣類來源盡量以不易快速消化之複合性醣類為主脂肪來源則以長鏈及中鏈脂肪酸為主，孩童時期可使用中鏈脂肪酸油 (MCT oil)。有部分報告指出瘦體素的補充 (Leptin therapy) 可改善其症狀。另外，定期追蹤及檢查，可為糖尿病、心肌肥大等併發症的做好準備，患者一定要配合醫師指示進行。

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章



21

中鏈脂肪酸去氫酵素缺乏症

Medium-chain acyl-CoA Dehydrogenase (MCAD)

一、病因學：

此症為西方人最常見的脂肪酸代謝異常的遺傳疾病，但在我國則為罕見，患者起初可能並無任何症狀，直到身體受到很大的壓力與長時間的飢餓，而體內將脂肪轉變成能量的酵素缺乏，所以罹患此症的患者無法長期處於飢餓的狀態，否則將導致發病。

二、發生率：

目前在台灣地區，根據 2004 年 10 月出版的代謝性疾病台灣經驗一書引用蕭廣仁教授於 2003 年的統計，台灣發現的患者至少有 4 人，大部分臨床嚴重度屬於輕微至正常程度。自從民國 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，發現 1 名新個案，可見此病在台灣族群中還是存在。

Andresen 等人於 2001 年的報告中提出，此症的在美國的發生率約 1/15,001。此症盛行於白種人，尤其是北歐人的後裔，發生率估計約為 1/4,900 ~ 1/17,000。

三、遺傳模式：

中鍊脂肪酸去氫酵素缺乏症為位於第 1 對短臂 (1p31.1) 染色體編碼 ACADM

中鏈脂肪酸去氫酵素缺乏症 *Medium-chain acyl-CoA Dehydrogenase (MCAD)*

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

基因發生突變所致，為體染色體隱性遺傳，如果父母是帶因者，表示各帶一條有缺陷基因的染色體，因另一條染色體上的基因表現正常，所以不會發病，但下一代不分男女性別，每一胎有 25% 的機率為此症患者，50% 的機率是跟父母一樣的帶因者，25% 的機率正常。

四、臨床表徵：

中鏈脂肪酸去氫酵素缺乏症 (MCAD Deficiency) 的病患通常會在出生後的 2 年內出現臨床症狀，可能會發生因為進食不良所引發的嘔吐、肝臟腫大、低血酮性低血糖、意識模糊、昏迷及抽搐。

在急性期，血中的氨、尿酸、肝臟轉胺酵素 (Liver transaminase) 以及肌酸磷酸激酵素 (Creatine phosphokinase) 常常會上升；肝臟切片可能會看到微小氣泡狀的脂肪變性。

屍體解剖則會顯示在肝臟、腎小管、心臟以及骨骼肌有脂肪浸潤現象。有一些缺乏此酵素的病人直到青春期或成人期才有臨床表現，也有一些患者完全沒有症狀。這個疾病可能被誤診為雷氏症候群；因為此疾病有 25% 的病例在第一次發作時死亡，所以也常常被誤診為嬰兒猝死症。

五、診斷：

國內目前根據國健署訂定 MCAD 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辛醯肉鹼 (Octanoylcarnitine；C8)，己醯肉鹼 (Hexanoylcarnitine；C6)，癸醯肉鹼 (Decanoylcarnitine；C10) 的含量，及 C8/C10 比值。若 $C6 > 0.5 \mu M$ or $C8 > 0.55 \mu M$ or $C10 > 0.5 \mu M$ 且 $C8 / C10 > 3.5$ 則為陽性個案，需轉介至醫院確診。

確認診斷方法乃利用 MS / MS 分析血液中 C6、C8、C10、C10:1 肉鹼的含量，並用 GC / MS 檢測尿液中相關代謝有機酸 (應包括 Hexanoylglycine 及 Suberylglycine) 含量，最後測定皮膚纖維母細胞或白血球中鏈醯輔酶 A 去氫酵素 (Medium Chain Acyl- CoA Dehydrogenase) 的活性。

六、治療：

急性期主要是治療低血糖，而長期治療則可以在睡前提供碳水化合物的點心，建議剛學會走路的患童，可接受以體重每公斤給予 2 公克 (2 g/kg) 的生玉米粉當作碳水化合物的來源，玉米粉不是玉米磨的粉，而是一般做麵包用的生玉米粉，有許多不同的廠牌，在一般商店都買得到。低脂飲食應是有益的，但低脂飲食的詳細內容及如何監測飲食控制的指導原則則尚未建立，宜與醫師及營養師討論最適切於病人的飲食治療。

有些學者建議口服肉鹼 (100 mg/kg/day) 以校正肉鹼缺乏的狀況，也可以增加有毒中間產物，如一些肉鹼酯 (Carnitine esters) 的排出。但也有些學者認為補

中鏈脂肪酸去氫酵素缺乏症 *Medium-chain acyl-CoA Dehydrogenase (MCAD)*

充肉鹼，反而可能會增加產物代謝的堆積，所以對於此症患者是否都需要補充肉鹼，仍有爭議。但只要儘早診斷與治療，患者通常可以正常且健康的存活。

發展遲緩、行為問題和其它慢性中樞神經系統的障礙在一開始發病時，仍有可能發生，但若沒有上述問題出現，則最終的預後通常是良好的。

參考資料

- Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) mutations identified by MS/MS-based prospective screening of newborns differ from those observed in patients with clinical symptoms: identification and characterization of a new, prevalent mutation that results in mild MCAD deficiency. Andresen BS, Dobrowolski SF, O'Reilly L, Muenzer J, McCandless SE, Frazier DM, Udvari S, Bross P, Knudsen I, Banas R, Chace DH, Engel P, Naylor EW, Gregersen N. *Am J Hum Genet.* 2001 Jun;68(6):1408-18. Epub 2001 May 8.

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章



22

丙酮酸鹽脫氫酵素缺乏症

Pyruvate Dehydrogenase Deficiency

一、病因學：

此症的致病原因是因為由於人體內丙酮酸鹽脫氫酵素 (Pyruvate dehydrogenase ; E1) 缺乏，在兒童期的患童大多數會引發原發性的乳酸中毒 (Primary lactic acidosis)。

現已知多數患者的致病基因是位於 X 染色體上的 E1-alpha 次單位基因。

此症的臨床症狀相當廣泛，疾病牽涉範圍包括從新生兒期產生的致死性乳酸中毒 (Fatal lactic acidosis) 到慢性神經性功能失調，並伴隨有中樞神經系統結構上的異常，但並無全身性酸中毒 (Systemic acidosis)。

二、發生率：

發生率極低，尚未推估出整體的發生率來，目前台灣亦有幾位確診患者。

三、遺傳模式：

多數患者的致病基因是位於 X 染色體上的 E1-alpha 次單位基因，為 X 染色體顯性遺傳。若母親為帶因者而父親正常，則第二代的男孩中，50% 機率完全正常，50% 機率患有此症；女孩 50% 機率完全正常，50% 機率為帶因者。少數患者的缺陷基因如 E3 基因，則是以體染色體隱性遺傳模式致病，意指父母親雙方各帶有此一缺陷基因，不分性別，每一胎皆有 25% 機率可遺傳此症。

丙酮酸鹽脫氫酵素缺乏症 Pyruvate Dehydrogenase Deficiency

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

缺陷基因	染色體位置	患者比例
PDHA1 基因 (亦稱 E1-alpha 次單位基因)	Xp22.12	佔多數
E3 基因	7q31.1	少數
PDHX 基因 PDHB 基因 DLAT 基因	PDHX 基因 -11p13 PDHB 基因 -3p14.3 DLAT 基因 -11q23.1	少數

四、臨床症狀：

一般而言，可分為代謝與神經學兩大主要特徵，兩者發生的機率相當頻繁。

代謝方面	新生兒期嚴重性乳酸中毒 (Fatal lactic acidosis)，通常有致命危險。
神經方面	肌肉張力低下 (Hypotonic) 與昏睡 (Lethargic)，癲癇，心智遲緩 (Mental retardation) 及肌肉張力過強。
中間類型	間歇性週期性乳酸中毒，並伴隨小腦功能失調現象。
其他	生長、語言以及心智遲緩。

五、診斷：

因 X 染色體的不活化 (Inactivation) 使得罹病的女性患者 (異合子 Heterozygous) 具有多變性的臨床表徵。

六、治療：

(一) 飲食治療

Falk 等人於 1976 年的報告中指出以生酮飲食 (Ketogenic Diet) 能成功治療此症患者。生酮飲食是指飲食中除去大部份的碳水化合物，而以大量油脂取代。吃了這樣的飲食後體內會有大量酮體生成 (酮體有穩定神經細胞膜的功能)。

(二) 藥物治療

McCormick 等人於 1985 年的報告中指出針對因 PDHA1 基因缺陷的患者，在其新生兒期使用苯甲酸鈉 (Sodium benzoate) 藥物，可成功的治療先天性乳酸中毒與高血氨 (Hyperammonemia) 症狀。

Fouque 等人於 2003 年的調查中發現一種降低乳酸的藥物二氯乙酸鹽 Dichloroacetate(DCA)，是一種結構與丙酮酸相似的藥物。當細胞株帶有點突變 (Point mutations) 時給予 DCA 治療是有反應的，但細胞株為缺失 (Deletion) 缺陷時給予 DCA 治療並無反應。結論是 DCA 增加 E1-alpha 次單位的穩定性。DCA 藥物再加上生酮飲食，並配合維生素 B1(Thiamine) 的使用可做為一有效的治療方法。

七、預後：

新生兒時期發病的患嬰，通常無法存活超過 1 年。若較晚發病的患童，通常能存活至成人期。然而，當神經方面損傷時會出現典型的特徵，如影響活動與心智遲緩的現象。

丙酮酸鹽脫氫酵素缺乏症

Pyruvate Dehydrogenase Deficiency

參考資料

- OMIM <http://omim.org/entry/312170>
- Partial pyruvate decarboxylase deficiency with profound lactic acidosis and hyperammonemia: responses to dichloroacetate and benzoate. McCormick K, Viscardi RM, Robinson B, Heining J. Am J Med Genet. 1985 Oct;22(2):291-9.
- Differential effect of DCA treatment on the pyruvate dehydrogenase complex in patients with severe PDHC deficiency. Fouque F, Brivet M, Boutron A, Vequaud C, Marsac C, Zobot MT, Benelli C. Pediatr Res. 2003May;53(5):793-9. Epub 2003 Mar 5

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

23

腦髓性黃瘤症

Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX)

一、病因學：

腦髓性黃瘤症 (Cerebrotendinous Xanthomatosis; 簡稱為 CTX) 為一先天脂質代謝異常疾病，由於 2q35 位置上 CYP27A1(Cytochrome P450, subfamily XXVIIA, polypeptide 1 gene) 基因的缺損，導致細胞粒線體裡的固醇 27-羥化酶 (Sterol 27-hydroxylase) 無法順利作用，造成脂質中的膽甾烷醇 (Cholestanol) 及膽固醇 (Cholesterol) 無法有效地代謝，而堆積在許多器官的組織上，進而產生各種病變。

CTX 在不同的年齡層身上，症狀表現也會有所不同，嬰幼時期發病的患者常以慢性腹瀉的症狀表現，幼年型則常出現白內障的臨床表徵，少年至青年型患者則易於多處肌腱出現脂肪堆積的黃瘤，成人型患者可能演變為退化性的腦中樞病變。

二、發生率：

過去研究發現，此症在全球的發生率約為百萬分之一；高加索白人 (Caucasians) 的發生率約為 1/50,000；而在摩洛哥猶太族群的發生率較高，約 1/108 左右；在其他種族上多為零星的案例報告，未有整體發生率的推估。

三、遺傳模式：

為一體染色體隱性遺傳，如果父母是帶因者，表示各帶一條有 CYP27A1 缺陷基因的染色體，因另一條染色體上的基因表現正常，所以不會發病，但下一代不分男女，每一胎有 25% 的機率為此症患者，50% 的機率是跟父母一樣的帶因者，25% 的機率正常。

腦腱性黃瘤症 *Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX)*

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

四、臨床表徵：

嬰幼兒的慢性腹瀉是最早發生的症狀，但常容易被忽略；多數患者（約 75%）最早被發現的症狀為幼年期（10 歲前）的白內障。隨年齡漸長，漸漸出現視力及中樞神經退化的病變。

影響的器官或系統	臨床表徵
胃腸道	嬰幼兒慢性腹瀉（最早發生的症狀）膽結石（較少見）
眼睛	白內障；約 75% 患者發生於 10 歲前，其餘 25% 常發生於 40 歲之後。 其他表徵：眼瞼黃瘤 (palpebral xanthelasmas)，視神經萎縮 (Optic nerve atrophy)，眼球突出 (Proptosis)。 根據 Dotti 等人 (2001) 所研究的 13 位成年型個案；其中發生視神經盤蒼白 (Optic disk paleness) 者佔 50%，發生早發性視網膜衰老合併視網膜血管硬化者則有 30%。
黃瘤	常於 20 ~ 30 歲間，發生於阿基里斯腱、手及手肘伸肌、膝蓋及脖子等處，曾有發生於肺部、骨骼及中樞神經的案例報告。
心血管	早發的動脈硬化及冠狀動脈疾病
骨骼	發生在腰椎及股骨的肉芽腫 (Granulomatous) 骨質疏鬆及容易發生骨折
內分泌	甲狀腺功能低下
提早老化	包括：早發性白內障、骨質疏鬆、掉牙、動脈硬化及神經損傷性的癡呆等表徵。

認識 罕見疾病 (一)

影響的器官或系統	臨床表徵
中樞神經	智能遲緩或癡呆 (較常發生於 20 歲後) 癲癇 (約半數患者)
	神經精神病學症狀, 如: 幻覺、行為改變、躁動、憂鬱等。
	常於 20 ~ 30 歲間表現錐體路徵候 (Pyramidal signs); 如: 抽筋 (Spasticity) 及 / 或小腦徵象 (Cerebellar signs), 以及錐體路徵候以外的表徵; 如: 肌張力異常、非典型帕金森氏症。
	週邊神經病變、身體感覺異常, 可能導致末稍肌肉萎縮及空凹足 (Pes cavus)。

五、診斷：

此症在診斷上主要根據患者的臨床表徵，並配合相關的檢查：

檢查項目	結果發現
實驗室檢查	<ul style="list-style-type: none"> • 血中及組織中的膽甾烷醇 (Cholestanol) 上升 • 血中膽固醇 (Cholesterol) 偏低或正常 • 初級膽汁酸合成異常導致鵝脫氧膽酸 (Chenodeoxycholic acid) 顯著偏低 • 膽汁、血中及尿中的膽汁醇 (Bile alcohols) 及蛋白聚醣 (Glyconjugates) 上升 • 腦脊髓液中膽甾烷醇及載體蛋白 B (Apolipoprotein B) 上升
酵素檢查	皮膚切片培養細胞、血中及肝臟中的固醇 27- α -羥化酶活性顯著偏低。
影像學檢查	腦部核磁共振可能發現齒狀核 (Dentate nuclei) 及小腦、大腦白質的異常。
基因檢查	多數患者 (99 ~ 100%) 可藉由基因序列分析 (Sequence analysis) 找到 CYP27A1 的基因缺陷。

六、治療：

在長期治療上，需配合各專科團隊以提供完整的治療。在藥物治療上，可以使用 Chenodeoxycholic acid(CDCA)，成人每日劑量約為 750 mg，以改善患者代謝異常的問題，使膽汁醇的合成正常，達到血中、膽汁中及尿中的相關檢驗值正常的目標，進而期望改善中樞神經的退化，並減緩各組織器官上的病變。

Mondelli 等人 (2001) 以 CDCA 治療此症患者 11 年的研究中發現，在進入療程 4 個月後，經由誘發電位等檢查發現，患者的神經傳導速率正常並趨於穩定，其他臨床表徵的惡化情形也獲得了緩減，雖然無法改善神經學上已發生的損傷，但相較其他未治療的患者獲得症狀上的改善。

此外建議可以，仍已單獨或合併 CDCA 使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑 (HMG-CoA reductase inhibitors)，以減少膽甾烷醇的堆積，進而緩減症狀；但過去的治療經驗發現，此藥可能有導致肌肉損傷及橫紋肌溶解症等副作用，因此在臨床使用上仍需謹慎評估，輔酶 Q10(CoQ10) 的補充可能可以改善肌肉無力的症狀。

神經學上的症狀，如：癲癇、非典型帕金森氏症等，需視其表徵給予相關的藥物或復健。而常於幼年期發生白內障，需請個案定期至眼科返診，依視力妨礙的嚴重度，可考慮接受眼科手術的矯治。

七、預後：

在長期追蹤上，患者需每年追蹤血中膽固醇及相關代謝數值的檢測、神經學檢查、心臟超音波、腦部核磁共振及全身骨密度等檢查，以隨時監控病情，了解病程進展，接受適當的醫療處置。

參考資料

- Cerebrotendinous xanthomatosis: heterogeneity of clinical phenotype with evidence of previously undescribed ophthalmological findings. Dotti MT, Rufa A, Federico A. J Inherit Metab Dis. 2001 Dec;24(7):696-706.

第四章 4

心肺功能失調





01

原發性肺動脈高壓症

Primary Pulmonary Hypertension (PPH)

一、病因學：

通常「肺動脈高壓」是由其他疾病所誘發的併發症；如：先天性心室缺損、紅斑性狼瘡或服用 Phen-fen 減肥藥等，但「原發性肺動脈高壓」並非由於其他疾病所導致，其病理機轉還不明確，一般認為與肺內皮細胞功能失調有關；肺內皮細胞的異常，會導致血管收縮素與血管擴張物質的不平衡，容易促使肺血管收縮，而導致肺動脈血流增加，相對的，肺臟的血壓與阻力也跟著增加，因此，心臟就必須更努力的收縮，血液才能輸送到肺臟，久而久之，心臟負荷的壓力上升，心肌會代償的肥厚、心室擴大，因而漸進的產生各種心肺病變的症狀。原發性肺動脈高壓 (Primary Pulmonary Arterial Hypertension) 是一種心臟、肺臟及血管系統嚴重病變的罕見疾病；肺動脈高壓是指患者休息時的肺動脈壓力超過 25 mmHg(一般肺動脈壓約 18-25 mmHg)，因而使得心肺的負荷逐漸的增加。

二、發生率：

此疾病的發生率約為 1/100,000 ~ 2/100,000，不分性別、種族或年齡大小均有可能發生，但以年輕女性(20 ~ 40 歲)的發生率較高，且一般女性的症狀會較男性嚴重，此外，成年人患病的機率高於孩童。

原發性肺動脈高壓症 *Primary Pulmonary Hypertension (PPH)*

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

三、遺傳模式：

此病之遺傳模式仍不明確，目前研究發現，少數患者在位於第 2 號染色體上的 BMPR II (Bone Morphogenetic Protein Receptor II) 基因有變異，但此基因具有不完全外顯性 (Incomplete Penetrance)，所以具有此突變也未必會致病，應該還有其他因素，如環境因子等影響，需要更進一步的研究。

四、臨床表徵：

此疾病一開始，會有容易倦怠、持續性氣喘或運動後呼吸困難的症狀，隨著病程進展，會逐漸出現心悸、周邊水腫、運動耐受力下降或運動時突然昏倒的情況，由於心肺負荷愈來愈加重，導致肺高壓、呼吸困難、心肺衰竭，甚至死亡的風險也就愈來愈高。診斷後若無接受治療，女性存活時間平均為 30 個月，男性平均為 39 個月，大多是右心衰竭或與此相關之併發症。

五、診斷：

原發性肺動脈高壓並不容易在剛發病就能診斷出來，因此需要詳細評估病患疾病史、家族史以及藥物使用狀況，並經由以下各種檢查以確立診斷，包括：心電圖 (ECG)、心臟超音波、肺功能檢查等。其中，心導管檢查能評估肺動脈壓力、心臟輸出量等，因此是最為主要的檢查方法。

六、治療：

在治療方面，目前尚未有完全治癒的治療方法，但可以藥物控制病情，主要治療的藥物有三大類：

- (一) **內皮細胞接受體拮抗劑 (Bosentan)**：是最新發展出治療肺動脈高血壓的口服藥品，主要在於阻斷內皮細胞血管收縮的作用。
- (二) **血管擴張劑 (Epoprostenol; 又稱 Prostacyclin; PGI₂)**：具有強力的血管擴張及血小板凝集作用。
- (三) **鈣離子通道阻斷劑 (Calcium Channel Blocker; CCB)**：能緩和肺臟血管收縮，對約 10% 的病人有效。

藥物的劑量與使用方式相當複雜，且往往有副作用或危險性，因此需要與醫師充分配合，方能選擇最適合的治療方法。而當心肺功能逐漸衰竭且對上述藥物治療已失去反應時，肺臟移植或心肺移植是唯一的治療方式。

在平日照顧方面，病患切記按時服藥，平時可視情況使用氧氣治療，以提高血氧的濃度；而使用利尿劑及採取低熱量、低鹽低鈉的清談飲食，能避免身體的負荷，此外，患者應每天量體重，並記錄尿液排出量，若有急速變化應立即就醫。另宜避免接觸食慾抑制劑 (如 Fenfluramine) 導致血管收縮的物質，口服避孕藥、賀爾蒙補充劑、雌激素等。



02

Alstrom 氏症候群

Alstrom Syndrome

一、病因學：

此症候群為一罕見的遺傳性疾病，患者的基因突變，使得身體多重器官產生異常，其病徵通常在嬰兒時期即可出現。目前僅知 ALMS1 基因與此症有相關，經分子遺傳學檢測在 25 ~ 40% 的患者身上可偵測到有 ALMS1 基因的突變。已知 ALMS1 基因位於第 2 號染色體上 p13 的位置。

二、發生率：

至今約有 800 位，疾病發生率很難估計，目前統計約 1/10,000 到小於 1/100,000 左右，且這些個案是來自於 40 個不同的國家。

三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳，如果父母是帶因者，表示各帶一條有缺陷基因的染色體，因另一條染色體上的基因表現正常，所以不會發病，但下一代不分男女性別，每一胎有 25% 的機率為此症患者，50% 的機率是跟父母一樣的帶因者，25% 的機率正常。

四、臨床表徵：

此症的症狀為漸進式的，在患嬰的身上經常可先被觀察到的特徵為畏光 (Photophobia) 與眼球震顫 (Nystagmus) 的情形，此為桿錐細胞退化 (Cone-rod dystrophy) 現象，此現象發生於出生至 15 個月之間；另一項特徵則為擴大性心肌病變 (Dilated cardiomyopathy) 與鬱血性心臟衰竭 (Congestive heart failure)，通常發生在 1 歲以前的嬰兒身上。

在患童剛學會走路與孩童早期時，患童的體重會快速地成長且與其他孩童比較而言是比較肥胖的 (Obesity)；於兒童晚期則會發展出多器官系統的病徵，包括失明 (Blindness)、桿錐細胞退化 (Cone-rod dystrophy)、漸進式的感音性聽覺受損 (Sensorineural hearing impairment) 通常發生於 10 歲之前 (佔 70% 患者)、第 II 型糖尿病 (Type 2 diabetes) 導致皮膚上有 * 黑色棘皮 (Acanthosis nigricans)、擴大性心肌病變 (Dilated cardiomyopathy) 與心臟衰竭 (Heart failure)(佔 60% 患者)、肝臟疾病 (Liver disease)、泌尿系統功能失調 (Urological dysfunction)、肺部纖維化 (Pulmonary fibrosis) 以及腎衰竭 (Renal failure)，腎衰竭則通常發生於 20 ~ 40 歲之間，首先出現的特徵為多尿 (Polyuria) 與口渴 (polydipsia)，發展遲緩 (Developmental delay)(佔 50% 患者)。

內分泌的異常包括甲狀腺機能低下 (Hypothyroidism) 與性促素不足之性腺功能低下症 (Hypogonadotropic Hypogonadism)；脊柱彎曲或硬化 (Scoliosis or curvature of the spine)、身材短小 (Short stature)。即使在同為患者的手足之間，其臨床表現也不盡相同，每一個案的臨床特徵是多樣性的，並非以上所有的特徵皆會表現。

(*) 補充說明

黑色棘皮 (Acanthosis nigricans)：是一種灰褐色、棘皮狀的皮膚表現，多表現在頸部、腋下、腹骨溝的皮膚上，是胰島素抗性 (Insulin resistance) 的一個臨床表徵。

五、診斷：

(一) 視網膜電圖 (Electroretinography, ERG)：

確認是否有桿錐細胞退化 (Cone-rod dystrophy) 的情形，自出生時即可進行此項檢查，檢查患者的兩側錐狀細胞 (Cone) 與桿狀細胞 (Rod) 功能是否有受損。

(二) 眼底檢查 (Fundus examination)：

10 幾歲之前可能都是正常，或者會呈現蒼白的視神經盤與視網膜血管的狹窄但並無骨頭針狀物的色素沉著症現象 (Bone spicule pigmentation)。之後偶爾會有脈絡膜視網膜萎縮 (Chorioretinal atrophy) 與色素凝集 (Pigmentary clumping) 產生。

(三) 肥胖 (Obesity)：

在患童的兒童早期時發展，可藉由測量其身體質量指數 (Body mass index, BMI)，體重 / 身高的平方來評估。BMI 介於 25 ~ 30 為過重，超過 30 則為肥胖症。

(四) 聽力檢查 (Audiometry)：

漸進式的感音性聽覺受損 (Sensorineural hearing impairment) 發展於 1 ~ 5 歲之間，一開始可採用高頻率的範圍來進行檢測。

(五) 心臟超音波檢查 (Echocardiography)：

檢測是否有心室擴大 (Ventricular dilatation) 與心肌功能下降的現象。

(六) 抗胰島素綜合症 (Insulin Resistance Syndrome) 的發展：

此現象被視為冠心病 (冠狀動脈心臟病) 的危險因數，此現象通常伴隨著高血壓、高胰島素血症、腹部肥胖以及不正常的血中三酸甘油酯代謝，如高密度脂蛋白 (HDL) 偏低、低密度脂蛋白 (LDL) 以及游離脂肪酸的升高。

六、治療：

此症目前尚無能阻止疾病對器官造成影響的治療方式，然而監測疾病發展及早期介入是必要的。

(一) 一般：

維持良好的活動與運動，如游泳、體操以及走路。

(二) 營養：

建議攝取中等程度的飽和脂肪 (Saturated fat)。

(三) 第二型 (非胰島素依賴) 糖尿病者：

口服降血糖用藥 Metformin，當使用 Glitazones 藥物時，也必須非常小心地監測其心臟與腎臟的功能，年輕患者如果沒有心臟的問題很少會需要注射胰島素 (Insulin)，但是對一些較年長的患者而言可能就需要給予注射高劑量的胰島素。

(四) 心臟：

長期使用降血脂藥物，如轉換抑制劑 (ACE inhibitors)，當出現高血壓時通常也需合併使用降血壓的藥物。在一些嚴重的合併症出現時可能需要外科的治療。

嚴重的心肌病變能藉由雙腔型人工心律調節器 (Dual chamber pacemaker) 來

進行精細的調整，改善心律不整 (Dysrhythmias) 與協調心臟的循環。至於心臟移植則必須經過更加審慎的考慮。

(五) 膀胱：

膀胱與尿液排出之間不協調 (Detrusor-urethral dyssnergia)，逼尿肌與尿道括約肌收縮時不能協調，而產生排尿障礙。可給予間歇性的自我膀胱導尿，少數患者甚至需要採用迴腸分流術 (Ileal diversion) 來治療。

(六) 腎臟：

在腎臟中會有罕見的纖維化現象產生而導致腎臟衰竭，關於腎臟移植的治療需要進一步探求。

(七) 肝臟：

相當罕見的狀況下患者會產生脂肪肝，且會伴隨著顯著的肝臟纖維化現象與門靜脈高壓 (Portal hypertension)。另有些患者需進行上腸胃道的內試鏡檢查或以頸靜脈肝門脈系統靜脈引流術 (TIPS 程序) 來抒解靜脈曲張的靜脈壓力 (Variceal pressure)。



03

特發性嬰兒動脈硬化

Idiopathic Infantile Arterial Calcification (IIAC)

一、病因學：

為一罕見且通常會致死的疾病，其特徵為廣泛性的血管閉塞 (Vaso-occlusive)，較大的動脈血管內膜中產生纖維增生的改變而導致硬化，而硬化的發生會減少血管的彈性與血流。臨床上的表現雖然多變，但會出現典型的症狀如頑固性高血壓 (Refractory hypertension) 與伴隨心跳呼吸衰竭的現象。此症的病理生理學有很好的文獻紀錄，但是真正的致病的原因仍是未知的。

在母親子宮內便有跡象可循，如胎兒水腫 (Hydrops fetalis)、早產 (Premature delivery) 或死產 (Still birth) 的發生。新生期，有 85% 的患嬰在 6 個月前即無法存活。

二、發生率：

此症相當罕見，目前文獻上僅有約 100 個案例被報告過。

三、遺傳模式：

此症為體染色體隱性遺傳，目前已知第一型的致病基因為 ENPP1，而第二型的致病基因為 ABCC6 基因。

特發性嬰兒動脈硬化 *Idiopathic Infantile Arterial Calcification (IIAC)*

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

四、臨床表徵：

臨床上表現多變，呼吸窘迫 (Respiratory distress) 與心臟衰竭 (Cardiac failure) 是較普遍的發現。目前大多數的個案皆會接受頑固性高血壓的治療。

五、治療：

大多數患嬰的生命期不會超過 6 個月，只有少數能存活到 1 歲以後。致死的原因為心肌局部缺血 (Myocardial ischemia) 並與冠心病或頑固性的心臟衰竭有關。



04

囊狀纖維化

Cystic Fibrosis (CF)

一、病因學：

囊狀纖維化 (Cystic Fibrosis ; 簡稱 CF) 是西方白人中最常見的體染色體隱性遺傳疾病。患者由於第 7 對染色體長臂上 CFTR(Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) 基因的缺陷，造成呼吸道、胰臟、腸胃道、汗腺等外分泌腺體器官的功能異常。這個基因缺陷會導致腺體的上皮細胞無法正常分泌氯離子與異常增加鈉離子與水分的再吸收，因而造成黏液水含量減少，導致分泌物變得黏稠，無法順利排出，因此細菌容易殘存，而增加感染跟發炎的危險。患者經常受反覆呼吸道感染之苦，且肺部問題的惡化，常是主要的死因。

二、發生率：

發生率依種族而不同，在美國帶因者佔了總人口的 5%，其中以北歐裔的白人發生率最高為 1/3,200，帶因率約 1/20 ~ 1/25；其他種族則較低，西班牙裔為 1/9,200，非洲裔為 1/15,000，亞裔最為罕見約 1/31,000。

三、遺傳模式：

為一體染色體隱性遺傳，如果父母是 CF 帶因者，表示各帶一條有 CFTR 缺陷基因的染色體，因另一條染色體上的基因表現正常，所以不會發病，但下一代不分男女，每一胎有 25% 的機率為 CF 患者，50% 的機率是跟父母一樣的帶因者，25% 的機率正常。由於西方白人帶有 CFTR 基因缺陷的比例較高，目前美國已推

行 CF 的新生兒篩檢，期望能儘早檢測出患者，及早進行治療，使患者有較好的健康狀況。

四、臨床表徵：

此一疾病會影響到多個器官及外分泌腺，因此症狀相當多變且表現不一：

受影響的腺體或器官	臨床上的表現
腸道	出生時因腸阻塞而解不出胎便 (12%) 腸阻塞 食慾不振 生長遲緩 容易脹氣，經常性的腹痛或腹脹 腸胃道出血 腹瀉、吸收不良腸套疊 胃食道逆流
膽管	黃疸 脂肪肝 (30 ~ 60%)
胰管	脂肪吸收不良 脂溶性維生素的缺乏脂肪便 成人患者可能因胰臟受損而導致糖尿病 (8 ~ 12%)
呼吸道	經常性的呼吸道感染 長期咳嗽 反覆性的支氣管炎或肺炎 氣喘 鼻竇炎、鼻息肉

受影響的腺體或器官	臨床上的表現
汗腺	因汗液濃縮，皮膚有鹹味
生殖系統	男性可能因輸精管的發育異常而不孕 女性第二性徵發育不良
其他	脊柱側彎

五、診斷：

（一）攝影檢查：

胸部 X 光攝影、頭部特殊攝影、斷層掃描，以了解呼吸道及肺部感染及發炎的情況。

（二）汗液檢查：

分析汗液中的氯化物濃度，正常濃度為 40 mmol/L，患者為 60 mmol/L 以上。

（三）基因檢查：

可抽血經分子生物技術，檢測是否帶有 CFTR 缺陷基因。目前已找到 130 個 CF 的基因突變點，但相對於北歐裔的白人，其他種族檢測出來的比率較低，因此即使沒有找到缺陷基因，也不能排除此診斷。

六、治療：

目前還沒有藥物可以完全治癒這個疾病，主要視患者的症狀，提供支持性的療法。呼吸道或肺部感染的問題，需口服、吸入或注射使用抗生素、蒸氣治療、

囊狀纖維化 *Cystic Fibrosis (CF)*

支氣管擴張劑等藥物；腸胃道方面的問題，包括了針對嬰兒使用特殊配方，改善腸道吸收以增加體重，營養補充品增加患者熱量攝取；額外補充脂溶性維生素及鋅等營養治療。腸道阻塞、鼻息肉、氣胸或肺塌陷，可採外科手術改善，若肺部問題嚴重惡化，可能須考慮進行肺臟移植。

七、預後：

早期診斷疾病，及早進行治療，平時注意預防感染，攝取足夠的營養，適當的從事運動，可減輕疾病的嚴重度，使患者有較好的生活品質。在飲食上，建議患者宜採取高營養、高熱量的飲食，並配合消化酵素，以利食物的消化吸收。平時可給予患者拍痰、姿位引流、噴霧蒸氣等胸腔物理治療，並鼓勵患者從事伸展的運動，以維持肺功能、增加痰液排出，減少呼吸道感染的問題。

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章



05

Holt-Oram 症候群

Holt-Oram Syndrome

一、病因學：

這是一種不常見的症候群，但在全世界各個不同族群中卻都有個案被報告出來。此症的發生並沒有特別的性別差異，男性跟女性都有可能發生；產前的超音波檢查或許可以偵測到一些比較嚴重的肢體畸形。

此症最早由 Holt 與 Oram 兩位醫師在 1960 年代早期發表。這些異常的發生與服用治療早期孕吐的藥物：沙利竇邁 (Thalidomide)，所造成的異常相似；因此，造成此症異常基因作用的期間，可能與沙利竇邁致畸胎作用的期間相近，在一連串的研究後確認此症是由於轉錄因子 TBX5 基因的變異，使其失去作用所造成。

位於第 12 對染色體長臂 (12q24.21) 上的轉錄因子 (Transcription factor; TBX5) 是一個在胚胎發育時，影響心臟及上肢發展的重要基因。這個基因的突變導致基因功能喪失，於是造成心臟及上肢的畸形 (Malformations)；因此又將此症稱為心手症候群 (Heart-hand syndrome)。目前沒有發現與此基因變異相關的環境因子。

二、發生率：

目前尚未有整體疾病發生率的推估。而在美國此症的發生率估計約為 0.95/100,000。

三、遺傳模式：

這個症候群與遺傳相關，其遺傳模式是體染色體顯性遺傳。不過，有時遺傳

的模式是屬於偶發的新突變；此外此症在疾病表現上是多樣性的；舉例來說，有嚴重症狀的雙親其後代的症狀可能比較不嚴重，反過來也有可能，雙親症狀不嚴重卻生下嚴重的孩子。

四、臨床表徵：

正如同此症的別名「心手症候群 (Heart-hand Syndrome)」，這個症候群的特徵主要表現在心臟與手這兩個器官上。

先天性心臟病是這個症候群中最常見到的疾病狀態，但是這個情況通常可以藉由修正性的手術來矯正。心臟中最常見的異常是心房中隔缺損 (Atrial septal defect, ASD)；心室中隔缺損 (Ventricular septal defect, VSD) 在這個症候群中也有出現過。除此之外，還有其他的先天性心臟異常也有可能會出現，例如：開放性動脈導管 (Patent ductus arteriosus, PDA) 或是大動脈轉位 (Transpositions of the great arteries)。

骨骼肢體方面的異常主要侷限在上肢，下肢並不會受到影響；前臂的骨骼異常有很多形式，有些甚至完全沒有前臂。大拇指通常會受到影響，變得較小、未發育或額外長出一根骨頭。有時，整隻手可能只會出現三隻手指頭。

肩膀與鎖骨可能也會受到影響，使得肩膀因為異常的下斜而顯得狹窄；患者的智力大多是正常的。

五、治療：

心臟的異常，在生理體能成熟到足以應付開刀時，要儘快接受外科矯正或是心導管治療；目前大多數之心房中隔缺損可藉由心導管的方式予以治療。因為此類的缺損，矯正修補的結果通常都不錯，而且很快能回復到正常生活。

相同的，骨骼肢體異常所造成的影響取決於異常的形式和嚴重度，雖然部份肢體異常可藉由手術得到功能進步，但當肢體完全缺損（完全沒有長出來）、非常短小（只有一點點突起）或是嚴重畸形時；不論是發生在手指頭或是整個前臂，患者一生中都會感受困難與不便。此時，自我照顧的技巧、寫字與畫畫的教導都要視情形特別計畫並不間斷地訓練。但當症狀較輕微時，通常對於功能的影響也會比較少，孩童通常非常容易適應這些困難。

六、預後：

患者的生活通常與心臟跟上肢異常的種類與嚴重度有關，此症中最輕微的狀況，對於生活不會有太大的影響，但嚴重也可能在生命早期就致命。

參考資料

- Familial heart disease with skeletal malformations. HOLT M, ORAM S. Br Heart J. 1960 Apr;22:236-42. No abstract available.



06

Andersen 氏症候群

(心節律障礙暨週期性麻痺症候群；鉀離子通道病變疾病)
Andersen Syndrome

一、病因學：

因心臟的鉀離子通道功能產生缺陷，所導致的心臟節律障礙暨週期性麻痺症候群，現已知其缺陷基因位於第 17 號染色體長臂 KCNJ2 位於 17q24.3 位置區域上的 KCNJ2 基因。

1994 年 Tawil 等人的研究中，指出此疾病主要為外觀與心臟兩方面的異常。該研究發現 14 名皆出現鉀離子敏感週期性麻痺症表徵的患者，並有心臟 QT 波間隔延長 (Prolonged QT interval)、心室出現雙聯律 (Ventricular bigeminy) 與雙向心室性心搏過速症 (Bidirectional ventricular tachycardia) 等現象，此外合併有身材短小、低位耳、小下巴 (Hypoplastic mandible) 及第五手指向內彎斜 (Clinodactyly)、脊椎側彎 (Scoliosis) 等表徵。若排除肌肉強直 (Myotonia) 現象，則可與高鉀血性暨週期性麻痺症 (Hyperkalemic periodic paralysis) 的其他類型做一鑑別診斷。

2005 年 Davies 等人，則發現 22 位分別來自 11 個無親屬關係家庭的患者，在心臟方面出現低血鉀週期性麻痺症候群、心律不整等症狀，外觀上則有眼距鼻樑過寬、小下巴、第五手指向內彎斜、牙齒生長較差、牙釉質成形異常 (Abnormal enamel formation)、高聲調的聲音異常 (High-pitched voice)、學習障礙、步態失調及腎小管缺陷等。

二、發生率：

此疾病相當罕見，目前約只有 100 位案例被報告，盛行率未知，對於週期性麻痺症的發生率也是未知，粗估發生率約為 1/100,000 以下。

三、遺傳模式：

為體染色體顯性遺傳，超過 50% 患者的致病基因是由新突變所造成，雙親若皆為正常，下一胎再發的可能性微乎其微。若雙親其中一位患有此症，其下一代則有 50% 再發率，不分性別男女機率相等。

遺傳科醫師與遺傳諮詢師應了解並提供患者家族成員疾病的相關訊息，包括家族史、治療、遺傳模式，以及遺傳風險的說明與解釋。如此可提醒其他家族成員們重視其心臟病史，進一步使用這些有用的資訊，早期診斷早期治療，協助並拯救生命。

四、臨床表徵：

患者於成年前 (約 10 ~ 20 歲)，即會出現心臟病的症狀 (如：心悸)，或是在運動後，出現無力、心律不整等問題，而平時可能容易表現出虛弱、乏力的樣子。Yoon 等人於 2006 年評估了 10 位確認有 KCNJ2 基因缺陷的患者，並以顱顏部、牙齒與骨骼這三方面的異常做為診斷此症依據：

Andersen 氏症候群
(心節律障礙暨週期性麻痺症候群；鉀離子通道病變疾病)
Andersen Syndrome

顱顏部	牙齒	骨骼
前額過寬 (Broad forehead)	在所有患者中皆有牙齒構成與恒牙期牙齒萌發延遲 (Consisted of delayed eruption of permanent dentition)	手與腳的大小低於正常值
眼瞼組織較短 (Short palpebral fissures)	牙齒少或不足 (Oligodontia)	短指畸形 (Brachydactyly)
鼻梁較長與鼻頭尖端呈現球狀 (Long nose with fullness along the bridge and bulbous tip)	牙根異常 (Dental root anomalies)	第2與第3腳趾併指 (2~3toe syndactyly)
顴骨、顎骨及頷骨發育不良 (Mandibular hypoplasia)	下頷異常； 包括：較小的顎骨 (Small maxilla) 與頷骨 (Mandible)	第5腳趾趾彎斜向內 (Toe clinodactyly)
薄上唇 (thin upper lip)	上唇較窄 (Narrow upper)	
上顎高拱或顎裂 (High-arched or cleft palate)	齒弓較低 (Lower dental arches)	
三角形臉 (Triangular facies)	因頷骨較低且寬 (Lower border of the mandible) 而形成的顎角前凹 (Antegonial notching)	
輕微的顏面不對稱性 (Mild facial asymmetry)		

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

五、診斷：

主要依患者個人的臨床特徵與心電圖上的發現來加以判別。目前可以基因檢測來進行疾病診斷，約有 70% 患者可檢測出 KCNJ2 基因的缺陷。

六、治療：

(一) 臨床症狀的治療：

對於週期性出現的無力衰弱現象，若是血清中的鉀離子濃度過低時 (<3.0 mmol/L)，每 15 ~ 30 分鐘口服給予鉀離子 20 ~ 30 mEq/L 直到血清鉀離子濃度恢復至正常值；若是血清中的鉀離子濃度過高時，則建議攝取米飯、餅乾等碳水化合物，或繼續保持輕微性的活動，以減輕發作時的困擾。

(二) 原發性臨床表現的預防：

建議需從日常生活作息與飲食上做一調整，可減輕頻繁性與嚴重型的週期性無力衰弱發作，如此將可以避免引發病徵出現；使用碳酸酐酶抑制劑 (Carbonic anhydrase inhibitors) 或每日使用緩釋劑型的鉀離子補充劑 (Slow-release potassium supplements) 等藥物，來減低出現致命性心律不整的風險；採用植入式心臟去顫器 (Implantable cardioverter-defibrillator, ICD)，以監控並改善心律不整所引發的昏厥 (Tachycardia-induced syncope)。

(三) 次發性合併症的預防：

必須謹慎的使用抗心律不整的藥物 (尤其是分類為第 I 級的藥物)，因為此類藥物可能會產生神經肌肉性的症狀 (Neuromuscular symptoms)，反而使病情急

Andersen 氏症候群 (心節律障礙暨週期性麻痺症候群；鉀離子通道病變疾病) Andersen Syndrome

速惡化，這些藥物需要在專業的診斷與評估下才可以使用。

(四) 臨床應用與監測：

2002 年 Junker 等人針對一位年輕女性患者於臨床上，給予藥品 *Amiodarone 與 *Acetazolamide 來進行相關治療，結果發現患者的心臟與肌肉骨骼症狀皆有顯著與長期持續性改善。本身已檢測出帶有 KCNJ2 基因突變且無臨床症狀患者，建議應定期接受 12 導程心電圖 (12-lead ECG) 與霍特氏 24 小時連續心電圖 (24-hour Holter monitoring) 的監測檢查。

(*) 補充說明

Amiodarone：治療心律不整，適應症：心房纖維顫動，心律不整
Acetazolamide：治療水腫、青光眼、癲癇或高山症，適應症：青光眼及水腫、癲癇等輔助治療。

參考資料

- Andersen's syndrome: potassium-sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy, and dysmorphic features. Tawil R, Ptacek LJ, Pavlakis SG, DeVivo DC, Penn AS, Ozdemir C, Griggs RC. Ann Neurol. 1994 Mar;35(3):326-30.
- Andersen-Tawil syndrome: prospective cohort analysis and expansion of the phenotype. Yoon G, Oberoi S, Tristani-Firouzi M, Etheridge SP, Quitania L, Kramer JH, Miller BL, Fu YH, Ptáček LJ. Am J Med Genet A. 2006 Feb 15;140(4):312-21
- Andersen-Tawil syndrome: new potassium channel mutations and possible

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

phenotypic variation. Davies NP, Imbrici P, Fialho D, Herd C, Bilsland LG, Weber A, Mueller R, Hilton-Jones D, Ealing J, Boothman BR, Giunti P, Parsons LM, Thomas M, Manzur AY, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, Chinnery PF, Rose M, Kullmann DM, Hanna MG. *Neurology*. 2005 Oct 11;65(7):1083-9.

- Amiodarone and acetazolamide for the treatment of genetically confirmed severe Andersen syndrome. Junker J, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Eckardt L, Paulus W, Kiefer R. *Neurology*. 2002 Aug 13;59(3):466. No abstract available

第五章 5

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 *Congenital Interstitial Cell of Cajal Hyperplasia With Neuronal Intestinal Dysplasia*

一、病因學：

(一) 先天性 Cajal 氏間質細胞增生 (Congenital Interstitial Cell of Cajal Hyperplasia)

胃腸道 Cajal 氏間質細胞 (Interstitial cells of Cajal; ICCs) 是一群特別的細胞，被視為胃腸道蠕動的節律器 (Pacemakers)，可調節胃腸道內的蠕動。ICCs 的異常與某些胃腸道疾病有關，包括：先天性巨結腸症 (Hirschsprung's disease, allied Hirschsprung's disease)、嬰兒型幽門狹窄 (Infantile pyloric stenosis) 及慢性原發性小腸性阻塞症 (Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction) 等。

此外，ICCs 的生長受到 c-KIT 基因的調控；c-KIT 基因為細胞膜上帶有酪胺酸激酶功能的受體 (Transmembrane tyrosine kinase receptor)，一般來說，正常的 c-KIT 需結合外來的配體，來活化細胞內的酪胺酸激酶，而促使 ICCs 的生長。突變的 c-KIT 基因將不需結合配體，即會不斷的發出信號活化酪胺酸激酶，而進一步導致 ICCs 細胞的過度增生，甚至造成腫瘤的發生；而多數的胃腸道基質腫瘤 (Gastrointestinal stromal tumor, GIST) 的發生與 c-KIT 基因的缺陷有關。

(二) 腸道神經元發育異常 (Neuronal Intestinal Dysplasia)

腸道內神經的功能，在於調控大腸壁肌肉的運動，使腸道內消化後的食物能正常排泄；因此腸道神經元發育異常 (Neuronal Intestinal Dysplasia; NID)，即因腸道內的神經元先天發育障礙，無法正常運作，而造成大腸的蠕動減少，造成腸阻塞及便秘、腹脹等症狀。

先天性 Cajal 氏間質細胞增生合併腸道神經元發育異常

Congenital Interstitial Cell of Cajal Hyperplasia With Neuronal Intestinal Dysplasia

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

造成此症的致病基因尚不明確，據 Barone 等人 (1996) 及 Fadda 等人 (1983) 等研究指出，NID 可依病理組織及臨床表徵不同，分為 NID A 及 NID B 兩種類型：

1. NID A 的發生較為罕見，致病原因為先天腸道交感神經發育不良，而造成排胎便時間延遲、反覆發作的腹脹和便秘等。
2. NID B 則因腸道黏膜下層與肌神經叢（副交感神經節的一種）之間的神經元增生，造成巨大的神經節、發育障礙的神經節細胞異位，及副交感神經的乙醯膽鹼酯酶活性增加，其臨床表徵較 NID A 輕微，通常為出生後逐漸出現腹脹和便秘等症狀。

在 Cajal 氏間質細胞 (ICCs) 增生與腸道神經元發育異常 (NID) 的關聯性上，根據 O'Brien(1999) 等人的案例研究推論，由於 ICCs 位居於調控腸道肌肉活動的神經叢之間，當黏膜下層與肌神經叢（副交感神經節的一種）之間的 ICCs 發生異常性的增生時，其功能性的神經細胞可能因此過度活動，刺激神經叢造成神經節細胞的增生，可能因而導致巨大神經節及乙醯膽鹼酯酶活性增加，而表現為腸道神經元發育異常的症狀。

二、發生率：

此症發生率相當的低，目前未有疾病發生率的推估。國內曾有研究單位於美國外科病理學期刊 (American Journal of Surgical Pathology) 發表一案例報告。

三、遺傳模式：

過去從多個患病家族的相關研究中發現，造成先天性 Cajal 氏間質細胞增生的 KIT 基因突變是以體染色體顯性遺傳的模式遺傳給下一代；當患者帶有 KIT 缺陷基因時，下一代不分性別有 50% 的機率罹病。

多數腸道神經元發育異常 B 型 (NID B) 的患者為偶發個案，過去研究發現到少數為家族遺傳的案例，而認為此症也是以體染色體顯性遺傳的模式遺傳給下一代。

四、臨床表徵：

患者可能出現出生後排便困難、排便異常，如便秘或腹瀉、腹脹及腹痛等症狀。

五、診斷：

(一) 攝影檢查

可先接受鋇劑灌腸，再接受 X 光的腸道攝影檢查，以得知腸道阻塞的情形。

(二) 腸道運輸功能檢查 (Transit study)

於胃腸道中投入具代謝性或放射性的標誌物，以觀察該標誌物在胃腸道通過時的代謝、運行和分佈情況，來推測平時胃腸道內容物的運行速度，以判斷消化道的運送功能。

先天性 Cajal 氏間質細胞增生合併腸道神經元發育異常

Congenital Interstitial Cell of Cajal Hyperplasia With Neuronal Intestinal Dysplasia

(三) 組織切片檢查

經由腸道組織切片，進行組織病理學及免疫組織化學染色法 (Immunohistochemical staining) 等相關分析，為此症的主要診斷方式。

六、治療：

當患者出現腹脹、便秘等腸胃道症狀時，可以藥物或少量灌腸的方式緩解不適，必要時需進行外科手術切除患部。若術後無嚴重併發症，通常可改善患者的生活品質。

由於胃腸道 ICCs 細胞的過度增生，可能有發展成胃腸道基質腫瘤的風險，因此患者宜定期返診追蹤，以及早發現、及早治療。

參考資料

- Exclusion of linkage between RET and neuronal intestinal dysplasia type B. Barone V, Weber D, Luo Y, Brancolini V, Devoto M, Romeo G. *Am J Med Genet.* 1996 Mar 15;62(2):195-8.
- Neuronal intestinal dysplasia. Critical 10-years' analysis of clinical and biopsy diagnosis. Fadda B, Maier WA, Meier-Ruge W, Schärli A, Daum R. *Z Kinderchir.* 1983 Oct;38(5):305-11. German.

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

認識 罕見疾病 (一)

- Congenital interstitial cell of Cajal hyperplasia with neuronal intestinal hyperplasia. Jeng YM, Mao TL, Hsu WM, Huang SF, Hsu HC. Am J Surg Pathol 2000; 24:1568-1572.
- <http://omim.org/entry/601223>

第六章 6

泌尿系統失調





01

性聯遺傳低磷酸鹽佝僂症

X-linked Hypophosphatemic Rickets

一、病因學：

鈣缺乏會造成骨質疏鬆且容易骨頭斷裂，但是磷對於骨頭也是同樣的重要，因為長期缺少磷會造成肌肉衰弱與骨骼畸形發展。人體 80% 的磷存在於骨骼與牙齒內，與鈣結合形成磷酸鈣，其餘的 20% 則存於軟組織與體液內。磷除了是形成骨骼的必備成分之外，還可幫助吸收葡萄糖、甘油、運送體內脂肪酸、協助代謝能量及平衡血液酸鹼度，由此可見磷的重要性。

低磷酸鹽 (Hypophosphatemic) 意指血液中磷的缺乏，是由於尿液中磷的過度分泌而導致。主要是因腎臟中的某種蛋白質發生變異所導致。這蛋白質執行的功能可使尿液中磷酸鹽重新回收到血液中。由於這蛋白質缺陷，血液中的磷酸鹽濃度會比一般人還低，於是副甲狀腺素這類的荷爾蒙便會長期的刺激骨骼釋放出鈣離子與磷酸鹽，進而造成骨骼脆弱與畸形。

二、發生率：

目前統計其發生率約 1/20,000。

三、遺傳模式：

已知此症為位於 X 染色體 Xp22.11 位置上的 PHEX 基因缺陷所致，據國外醫學研究機構的分析，其基因大多為點突變或小段基因缺損，不過此項研究結果目

性聯遺傳低磷酸鹽佝僂症 *X-linked Hypophosphatemic Rickets*

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

前尚未能有效應用於臨床領域。此症之遺傳模式為性聯顯性遺傳，男性患者的症狀通常較女性嚴重，缺陷基因不會傳給兒子，但會傳給每個女兒；女性患者的缺陷基因，則會傳給兒子與女兒。

四、臨床表徵：

- (一) 在 X 光檢查中可看到骨端擴大成杯狀、骨樑粗大。
- (二) 下肢彎曲、髌關節內彎、膝關節內彎或外彎，嚴重者在胸廓肋骨會有佝僂症串珠 (Rachitic rosary)。
- (三) 骨骼變形、骨頭軟弱易疼痛、肌肉無力容易跌倒及發生自發性骨折。
- (四) 輕至中度的發育不良，生長遲緩，成人身高多在 130 ~ 160 公分之間。
- (五) 在腎臟中因磷的運送受損，腎小管與胃腸道對磷與鈣的吸收減低，新骨形成速度緩慢。
- (六) 有些患者齒髓腔大、琺瑯質發育不全、齒齦與齒根尖周圍易感染、長牙遲緩。
- (七) 將近 1/3 患者有聽力問題，成人患者約 10% 有不同程度之眩暈和噁心經驗。

五、診斷：

此症之診斷，透過生化檢查可發現患者血清中的磷酸鹽數值較低、血鈣為

正常、1,25—二羥基維生素 D3(1,25-dihydroxyvitamin D3) 為正常、鹼性磷酸酶 (Alkaline phosphatase) 偏高、副甲狀腺素正常或偏低且腎小管對磷酸鹽的再吸收率降低等情形。

此外，在 X 光片檢查中，可發現患者的骨端會擴大呈杯狀、顱骨扁平、脊柱背彎、骨樑粗大、長骨彎曲、嚴重者在胸廓肋骨會形成佝僂症串珠 (Rachiticrosary)；在分子診斷方面，檢測有無 PHEX 基因之突變，亦可作為診斷依據。

六、治療：

通常患者在嬰兒早期的發育正常，但至 6 個月大時，血清的磷值降低，若採用大量維生素 D 則可以明顯改善骨骼發展和畸形現象；若是發育遲緩與血清磷值過低的情形則仍無法改善，大量的維生素 D 則對人體有害。所以此症多半採用每天 10,000 ~ 50,000 國際單位 (IU) 中劑量的維生素 D2 及每天分五次口服高劑量的無機磷酸鹽 1 ~ 4 克來治療，因尿液中磷的流失相當快，且需定期追蹤血液和 X 光檢查來進行藥物劑量的調整。另外，需配合骨科醫生針對下肢畸形給予外科矯正或手術治療。維持正常體重也十分重要，因任何額外增多的重量將會帶給脆弱的骨骼沉重壓力。

全民健康保險藥品給付規定增(修)訂條文 86 年 1 月 1 日公告：活性維生素 D3 製劑 (如 Alfacalcidol ; Calcitriol) 限依賴型佝僂症或低磷血佝僂症患者使用。(註：需附醫學中心之診斷證明。)



02

Lowe 氏症候群

Lowe Syndrome

一、病因學：

Lowe 氏症候群是一種罕見的代謝性遺傳疾病，主要影響於眼睛、腦部與腎臟，故又稱為 Oculo-cerebro-renal Syndrome。由於基因缺陷使酵素 phosphatidylinositol 4,5-biphosphate 5 phosphatase 無法生成，此酵素參與細胞內高基氏體的代謝過程，由於酵素缺乏導致高基氏體調節功能異常，作用機轉至今仍不清楚。

二、發生率：

尚不明確。此症已列為我國罕見疾病，據估在我國的發生率應低於 1/10,000 以下。

三、遺傳模式：

Lowe 氏症候群僅發生於男性，為 X 染色體隱性遺傳，X 染色體上的 OCRL1 基因缺陷。另外，亦有可能母親並未帶缺陷基因，而是突變所致。

四、臨床表徵：

(一) 先天性白內障：出生時即有白內障，通常於幾個月大時予以摘除，多半需配帶眼鏡。

- (二) **青光眼**：約佔半數的患者，通常發生於出生後，需要點眼藥或行手術維持正常眼壓。
- (三) **肌肉**：肌肉張力弱及運動發展遲緩。
- (四) **智能障礙**：有些患者智力可能正常。
- (五) **癲癇**：約佔半數的患者。
- (六) **明顯的行為表現問題**：佔多數的患者。多半活潑外向、易發怒、頑固、異常的重複性動作、注意力不集中等。
- (七) **腎臟功能異常**：腎小管功能異常約在 1 歲時發生，某些物質於尿液中流失包括鈉、鉀、胺基酸、有機酸、白蛋白及其他小分子蛋白質、鈣、磷、肉鹼。
- (八) **身材矮小**：易有佝僂症、骨折、脊椎側彎與關節的問題。
- (九) **便秘**：會隨年齡而逐漸改善。

五、診斷：

- (一) **臨床表徵**：先天性白內障，肌肉張力弱，可能有腎功能異常及性聯遺傳家族史。
- (二) **檢驗方法**：做皮膚切片檢測酵素缺陷與 DNA 分析可提高診斷正確性；對於女性帶因者可透過眼底檢查檢測其帶因的可能性。

六、治療：

目前尚無治療方法，採症狀治療，以藥物、手術、物理治療、職能治療及特殊教育矯正。患者之壽命會因進行性腎臟衰竭而受限，且 Lowe 氏症候群會因合併症導致感染、脫水及肺炎而死亡；若無合併症，預期存活壽命約 30 ~ 40 歲。

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章



03

家族性低血鉀症週期性麻痺

Familial Hypokalemia Periodic Paralysis

一、病因學：

血液中的鉀離子濃度異常低下，可能是因為由腎臟或腸胃道流失了過多的鉀，或是鉀的攝入量不足，或是鉀由細胞外移到細胞內而導致。

家族性低血鉀症週期性麻痺 (Familial Hypokalemic Periodic Paralysis) 其週期性的衰弱無力現象與血清中低血鉀數值相關，為鈣離子通道疾病之一。為一種體染色體顯性遺傳或偶發性的自發性肌無力症。肌無力症發作頻率，依時間的長短及嚴重程度因個案不同而變化多端。

臨床分類：

- (一) 家族性低血鉀症週期性麻痺，為一體染色體顯性遺傳疾病。
- (二) 家族性低血鉀症週期性麻痺合併有甲狀腺毒症，較罕見且罹病者通常為亞洲男性。

二、發生率：

初估在美國為 1/100,000。

三、遺傳模式：

已知缺陷基因 (CACNL1A3 基因) 位於第 1 號染色體長臂 (1q32.1) 的位置，雖為家族性遺傳，在台灣仍屬少數，大多數研究報告發現此症為體染色體顯性遺傳。

家族性低血鉀症週期性麻痺

Familial Hypokalemia Periodic Paralysis

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

家族性低鉀血症週期性麻痺比率男性大於女性 (為 3 : 1)，甲狀腺毒症患者比率男性大於女性 (為 20 : 1)。

四、臨床表徵：

被侵犯的系統包括：內分泌、代謝系統、神經系統與肌肉骨骼系統。主要的臨床特徵是以神經肌肉症狀來表現，包括衰弱無力到麻痺症。心電圖常見的異常有 T 波變平，ST 間期延長，出現 U 波等現象。

低血鉀症急遽發生時往往導致嚴重的症狀，會出現極厲害的肌肉無力或呼吸衰竭；而低血鉀症緩慢發生時，比較不會引起明顯的症狀，如虛弱無力、體重減輕、多尿症、肌腱反射降低與姿勢性低血壓等症狀。

發病期：

家族性低血鉀症週期性麻痺的發病時間為兒童晚期或成人期，甲狀腺毒症則好發於成人早期。於 35 歲後才發病的狀況十分少見。

五、診斷：

在診斷上，會依據患者有無肢體無力麻痺 (Flaccid Paralysis) 的疾病史來判斷，在發作期時，患者會有血鉀低下 ($<0.9 \sim 3.5 \text{ mmol/L}$) 的現象，其心電圖檢查也可能有 T 波變平，ST 間期延長，出現 U 波等現象；患者於非發作期之肌電

圖 (Electromyography ; EMG) 檢查可發現有肌肉無力的現象；分子診斷方面，約有 55% ~ 70% 的患者可找到 CACNL1A3 基因之突變。

六、治療：

在疾病急性期中若出現心律不整或呼吸衰竭的情況時，就需緊急補充鉀離子。主要是讓患者避免出現以上的症狀，而患者之所以產生低血鉀現象是因為鉀離子暫時性的被移轉至細胞內，事實上全身總鉀離子量是正常的，因此只需適量的補充鉀離子。



04

自體顯性遺傳之多囊性腎疾病

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)

一、病因學：

此症病患的診斷依據需要依年齡大小的腎臟囊泡數目來定義，但大部分在四十歲左右開始發病，因此，在此之前可能沒有任何症狀，隨著年紀越大，腎臟囊泡分佈比率越高。常見家族中多人有此先天性遺傳體質，任何年齡都可能發生。

二、發生率：

根據流行病學的研究，盛行率大約 1/400 到 1/1,000，無性別與種族上之區分。依台灣健保資料庫 1997 到 2006 年的分析，多囊腎造成末期腎臟疾病的發生率，每年每百萬人口男性為 4.9 人，女性為 3.6 人。

三、遺傳模式：

現已知為第 16 對染色體上 (16p13.3) 基因變異造成，為 PKD1 基因，佔 85% 的案例，且易導致嚴重之疾病病程，平均腎衰竭約發生於 53 歲；另一突變基因為 PKD2 基因，位於第 4 對染色體上 (4q22.1)，平均腎衰竭約發生於 69 歲，具有遺傳性，患者的子女約有 50% 的機率會遺傳到異常基因，因此鼓勵患者的親屬應接受超音波檢查。

至於結婚生子方面，確實讓許多患者對成家之事裹足不前，產前可以採用羊

膜穿刺方式篩檢，事前做好優生保健的工作。

四、臨床表徵：

雙側腎臟漸次出現許多個囊腫，當囊泡越來越多，越來越大時，可能會出現腰痛，血尿，尿路感染及尿路結石，而引發高血壓，最後大部分的腎臟組織均被囊腫佔據，腎臟明顯變大，可能導致腎功能惡化，但此類多囊腎很少轉變成惡性腫瘤。

在 60 歲前有 50% 的患者腎功能惡化至尿毒階段，需接受洗腎；70 歲前則有 75% 的患者需接受洗腎。患者除了腎臟之外，在肝臟、卵巢、胰臟、脾臟等器官也可能有囊腫出現。約 25% 患者可能合併心臟僧帽瓣脫垂；5 ~ 10% 患者可能合併腦內血管瘤，腦內血管瘤若破裂則造成腦出血。

五、診斷：

以目前醫學之水準已經可以做到在症狀發生前以影像學方式以早期診斷，其中包括腹部超音波、電腦斷層掃描及核磁共振等等。但儘管如此，基因診斷對此症仍是非常重要的，尤其是在當影像學結果模稜兩可無法確認診斷，或對於沒有家族史之患者，甚或是那些年輕患者之確診，皆需仰賴基因檢查。

然而由於 PKD1 與 PKD2 基因相當龐大且複雜，所以基因檢查是相當困難的。而目前國內已有研究室發展完成 DNA 突變分析儀能進行此症之基因檢測服務。

自體顯性遺傳之多囊性腎疾病 *Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)*

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

六、治療：

一般不需特別治療，但必須定期追蹤檢查，以求早期處理併發症，避免腎衰竭的發生。患者通常是腰部脹痛來求診而被發現的，而囊腫一定要大於 10 公分才可用手檢查得出來，所以使用超音波或經靜脈腎盂攝影術的檢查是必備的。目前尚無藥物治療，正朝基因治療法研究。

治療的重點在於有效的血壓控制及採取低蛋白飲食，希望患者腎功能盡量不要惡化。若有合併感染或出血的情形，則需要針對症狀積極治療。有時囊腫太大，造成疼痛或壓迫時，可進行引流或手術治療，並可考慮對增大過速的囊腫，注射酒精防止其繼續增大。

七、預後：

目前並沒有任何方法可以使患者的腎臟不再出現腎囊腫。成人多囊性腎疾病的預後，常取決於多囊腎是否進展至腎衰竭。多囊腎大致是無症狀的，本身不會致命，但可因其併發症而致命，囊泡感染是少見的併發症，如尿路感染引起敗血症，高血壓引起心臟血管疾病，或腎衰竭。若發現患者有發燒、腹痛現象則要針對可能感染的囊泡提高警覺。而患者家屬須全員接受篩檢，一旦發現是多囊腎患者，就必須定期追蹤檢查。

目前還沒有出現症狀的患者應經常進行尿液檢查，每半年或一年做腎臟功能檢查，平時應避免尿路感染，尤其高血壓更是影響腎臟功能的一大元兇，患者通常都有高血壓的症狀，就更需要特別注意以免病情惡化。

05

巴特氏症候群

Bartter Syndrome

一、病因學：

巴特氏症是由一群相似的病徵所組成，共有特徵包括：低血鉀代謝性鹼中毒、腎性鉀與氯的消耗、醛固酮過多症及不引起高血壓的腎活素過多症。此症候群為腎小管上的數個離子通道基因突變所導致的疾病。依照臨床表現可區分為：典型巴特氏症候群、出生前巴特氏症候群、Gitelman 症候群。

二、發生率：

尚不明確。

三、遺傳模式：

以染色體隱性遺傳為主。

四、臨床表徵：

	典型巴特氏症候群	出生前巴特氏症候群	Gitelman 症候群
分類	Type III	Type I, II Type IV (Associated with hearing loss)	
致病基因	Type III : CLCNKB	Type I : SLC12A1 Type II : KCNJ1 Type IV : BSND or CLCNKA and CLCNKB(Digenic)	SLC12A3

巴特氏症候群

Bartter Syndrome

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

	典型巴特氏症候群	出生前巴特氏症候群	Gitelman 症候群
臨床表現	<ol style="list-style-type: none"> 通常於嬰兒期出現 劇渴、多尿、夜頻尿 嗜鹽 疲倦、肌肉無力、強直性痙攣少見 生長遲滯發展遲緩 	<p>胎兒時期：羊水過多、早產</p> <p>新生兒時期：發燒、體液容積耗損導致多尿、嘔吐、腹瀉、生長遲滯</p> <p>典型的臉型：三角臉、突出的前額、大眼、突出的耳朵、下垂的嘴巴</p>	<p>於成人（多半是無症狀的）與學齡期出現</p> <p>疲倦、肌肉無力、神經肌肉應激性 (Chvostek 與 Trousseau 徵象、震顫、強直性痙攣)</p> <p>關節疼痛續發軟骨鈣質沉著病</p>
血液生化值	<ol style="list-style-type: none"> 中度／重度低血鉀 代謝性鹼中毒 極高的腎活素、醛固酮 酮、血管收縮素 II <p>20% 患者有低血鎂</p>	<p>嚴重的電解質不平衡</p> <p>代謝性鹼中毒</p> <p>微高至正常的血鎂</p>	<p>中度 / 重度低血鉀</p> <p>代謝性鹼中毒</p> <p>偏高的腎活素、正常 / 偏高的醛固酮</p> <p>顯著的低血鎂</p>
腎臟泌尿道發現	<ol style="list-style-type: none"> 鉀與氯排出過高 偏高的前列腺素 E2 正常至偏高的鈣 腎石灰沉著病不常見 	<p>鉀與氯排出過高</p> <p>顯著的前列腺素 E2 偏高</p> <p>嚴重的尿鈣過少導致腎石灰沉著病、骨質減少</p>	<p>鉀排出過高</p> <p>正常的前列腺素 E2</p> <p>尿鈣過少（血鈣正常）</p> <p>無腎石灰沉著</p>
離子通道突變	<ol style="list-style-type: none"> 亨利氏環上行支的基底側之氯通道 (ClC-Kb= 第三型) 	<p>亨利氏環上行支靠頂部對 Bumetamide 敏感的共同運輸 (BSC 或 NaK-2Cl 或 NKCC2= 第一型) 與靠內側鉀通道 (ROMK= 第二型)</p>	<p>遠端腎小管處對類利尿劑 (Thiazide) 敏感的共同運輸 (TSC 或 NaCl 共同運輸或 NCCT)</p>

五、診斷：

診斷以疾病史、身體檢查、實驗室檢驗為基礎。

六、治療：

將保鉀利尿劑與鉀的補充運用於典型巴特氏症候群患者身上與增加孩童的生長速率有關。環氧酵素抑制劑 (Cyclooxygenase inhibitors ; COX inhibitors)、血管收縮素轉換抑制劑 (Angiotensin-converting enzyme inhibitors) 可能對患者是有幫助的。

Gitelman 症候群患者通常需要鎂的補充，因為尿中前列腺素過高並非 Gitelman 症候群患者的特徵，所以環氧酵素抑制劑可能對患者幫助有限。

出生前巴特氏症候群以液體與電解質的替代療法作為尿路結石的治療。因為尿中前列腺素過高並非出生前巴特氏症候群胎兒的特徵，環氧酵素抑制劑對出生前的胎兒沒有幫助，對嬰兒可能是有幫助的，又因為與壞死性腸炎、腎絲球過濾率減少有關，所以不建議使用在第 4 ~ 6 週的嬰兒。

參考資料：

- OMIM : <http://omim.org/entry/601678>

第七章 7

腦部或神經病變



01

芳香族 L-胺基酸類脫羧基酵素缺乏症

Aromatic L-amino Acid Decarboxylase Deficiency (AADC)

一、病因學：

為一先天異常的體染色體隱性遺傳疾病，因第 7 號染色體 p12.2-p12.1 的位置上的 AADC 基因突變，導致負責左巴胺 (L-dopa) 與 5-HTP 代謝的 Aromatic L-amino Acid Decarboxylase(AADC) 酵素缺乏，造成身體多巴胺 (Dopamine) 與血清素 (Serotonin) 缺乏，而產生嚴重的發展遲緩、眼動危象 (Oculogyric crises；OGC) 以及自律神經系統功能失調 (Autonomic dysfunction)。

(一) 血清素 (Serotonin)：

它是作用於血管的一種神經傳導物質，也有如激素的作用。缺乏時會造成情緒與行為方面的障礙。

(二) 兒茶酚胺 (Catecholamine)：

多巴胺 (Dopamine)、去甲腎上腺素 (Norepinephrine)、腎上腺素 (Epinephrine) 統稱為兒茶酚胺 (Catecholamine)。它因與腎上腺素相關，具有激素與神經傳導物的作用。中樞兒茶酚胺代謝路徑所造成的缺血傷害或許可歸因於腦部新陳代謝率的增加，也可能是腦組織局部血流阻塞與再灌注的重覆損傷。多巴胺缺乏時會造成動作、自主神經系統以及內分泌的障礙。

二、發生率：

發生率低，整體的發生率尚不明確，全世界不到 100 位患者。目前此症已

芳香族 L- 胺基酸類脫羧基酵素缺乏症 *Aromatic L-amino Acid Decarboxylase Deficiency (AADC)*

列為我國公告罕見疾病，據估國內的發生率應小於 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，為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：

曾有報告指出患者在出生 6 個月時即會出現運動障礙 (Movement disorder) 的症狀，大多數患者會經歷早期發病的嚴重漸進式腦病變，並合併有肌肉張力低下的過程，包括：發展遲緩 (Developmental delay)、極度地肌肉張力低下 (Extreme hypotonia)、眼動危象 (Oculogyric crises) 與易怒 (Irritability) 等症狀。

此動作障礙症候群的現象學研究已在先前的報告中被定義為包括：間歇性的眼動危象 (Oculogyric crises)、肢體肌肉張力低下 (Limb dystonia)、全身性的手足徐動症 (Generalized athetosis)、自主性的活動降低。自主性功能失調為一顯著的心率與血壓的交感調節異常。

在動作上有顯著的損傷如說話與溝通上的障礙，而且預後是以相當多變的形式來呈現，患者有神經學上廣泛性的失能發生。

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

五、診斷：

先天代謝異常的生物基因胺酸 (Biogenic amine) 代謝聚積，取決於在腦脊髓液中的高香草酸 (Hormovanillic) 是否呈現低濃度，並評估 5-hydroxyindoleacetic acid 與 3-methoxy-4-hydroxyphenyl-ethyleneglycol 的數值。

腦脊髓液中有正常的生物喋呤 (Biopterin) 的代謝，腦脊髓液與尿液中則有多巴胺 (Dopamine) 的前驅物質 L-dopa 上升。以上代謝物的測量可以採用高效液相層析技術 (High Performance Liquid Chromatography, HPLC) 與氣相層析質譜儀法 (Gas chromatography-mass spectrometry methods) 來進行。另外，可在血漿中發現有大量的芳香族 L- 胺基酸類脫羧基酵素活性降低現象，來作為診斷上輔助。目前已開發非侵襲性的血片 3-O-Methyldopa(3-OMD) 檢測，以幫助診斷此症，患者的 3-OMD 數值會上升。

六、治療：

雖然許多研究者常是許多不同的藥物治療，但是患者對於藥物治療的反應不一，輕型 (約 20%) 患者可以達到發展里程的進展 (Developmental progress)，但是大多數患者對治療反應不佳，還可能出現因藥物導致的運動障礙 (Dyskinesia) 或動眼危象惡化。目前常用的藥物以維生素 B6、多巴胺促進劑 (Dopamine agonists)、單胺氧化酶抑制劑 (Monoamine oxidase inhibitors; MAOI)、抗膽鹼激性藥物 (Anticholinergics)、L-DOPA 以及血清素再回收抑制劑 (Serotonin reuptake inhibitors) 為主，而且通常是合併使用 (Manegold 等人 2009)。

芳香族 L- 胺基酸類脫羧基酵素缺乏症 *Aromatic L-amino Acid Decarboxylase Deficiency (AADC)*

- (一) 維生素 B6(Vitamin B6)：幾乎所有患者 (71%) 都會使用 vitamin B6，因為 vitamin B6 是 AADC 的輔酶。
- (二) 多巴胺促進劑 (Dopamine agonists)：幾乎一半 (48.7%) 的患者都會嘗試此治療。近來有人嘗試使用多巴胺促進劑貼片 Rotigotine 來治療輕型的患者，治療一年可以看到患者動作功能的改善。但是對於嚴重的患者仍然幫助不大 (Mastrangelo 等人、2013)。
- (三) 單氧化酶抑制劑 (MAOI)：約三分之一的患者會使用 MAOI(Selegiline 及 Tranylcypromine)，而且通常是與其他藥物合併使用。
- (四) 抗膽鹼激性藥物 (Anticholinergic drugs)：國外僅有少數患者 (19%) 使用抗膽鹼激性藥物 (Trihexyphenidyl；Artane)。
- (五) 血清素再回收抑制劑 (Serotonin reuptake inhibitor)：曾有患者嘗試使用 Proxetine。
- (六) L-DOPA：L-DOPA 是一個對於巴金森氏症 (Parkinson's disease) 及 Tyrosine hydroxylase(TH) 缺乏症有效的治療藥物。曾經有三位患者的 AADC 基因突變點在 L-DOPA binding site，因此給予大量的 L-DOPA 後患者症狀明顯改善，肌肉張力不足軀幹肌張力低下以及語言能力改善，動眼危象消失 (Chang 等人、2004)。但是在其他 AADC 缺乏症的患者，是無法將 L-DOPA 轉化為多巴胺，所以患者對於 L-DOPA 的治療反應無反應 (Manegold 等人、2009)。此外。由於多巴胺不會通過血腦屏障 (Blood-brain barrier)，所以患者腦內的多巴胺無法經由全身性的注射多巴胺來補充。

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

近年醫界曾經進行 AADC 缺乏症患者的基因治療研究 (Hwu 等人，2012)。利用腺相關病毒第二型作為載體 (Adeno-associated virus vector serotype 2；AAV2) 攜帶正常的 AADC 基因，並利用立體定位手術方式將病毒載體注射至兩側核 (Putamen)，局部補充患者腦部 AADC 酵素的缺乏。有些患者運動功能改善，並降低了動眼危象發生的頻率及嚴重度。

七、預後：

此疾病臨床的功能性預後並不理想。Pons 及其同儕 (2004) 曾經指出，患者對於治療的反應可能分成兩群：一群為男性而且對治療反應良好，另一群為女性且對治療反應差。有 50% 的患者其症狀在白天會漸漸地嚴重，亦即晝間的波動 (Diurnal fluctuation) 或睡著之後症狀會漸漸地改善，且治療的反應是多變性的 (Manegold 等人，2009)。大多數患者在孩童時期即過世。(Pons 等人，2004；Manegold 等人，2009)。



02

毛毛樣腦血管疾病

Moya Moya Disease

一、病因學：

最早的毛毛樣腦血管病 (Moya moya Disease) 是指內頸動脈血管有多出來的側支循環，X光片很像毛玻璃或像霧（日文為 Moya Moya）而稱之。此症為慢性進行性腦血管閉塞疾病，由於顱內大血管閉塞，導致小血管代償性雜亂無章地長，異常毛細血管亂麻成一團，而形成煙霧狀，所以也稱之為「煙霧病」。最近已有報告指出其缺陷基因是位於第3號染色體（3p26-p24.2）的RNF213基因位置上。

至於腦底動脈主幹管腔狹窄或閉塞，是先天引起的，還是後天發生的，目前有兩種看法：1. 異常的血管網為先天性血管發育障礙。因為它很像胚胎早期腦血管發育的情況。2. 異常的毛細血管網是繼發於腦動脈閉塞。因為從病理表現上，頸內動脈末端顯著狹窄，甚至閉塞。腦底及側裂內有擴張的異常毛細血管網。

二、發生率：

較多發病於15歲以下兒童或30～40歲之間的成年人。在日本，此症患童的發病年齡約在5歲時，成人的發病年齡約在36歲左右。在台灣，16歲以下兒童佔26%，發病年齡約在9～10歲，成人的好發年齡為30～40歲。

三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳模式，此症患者將近有 10% 的致病因素為遺傳原因所導致，被稱之為原發性毛毛樣腦血管病；繼發性毛毛樣腦血管病與另一原始疾病的結果或影響有關，但與遺傳因素較無直接關係。

四、臨床表徵：

其臨床表現主要為短暫、重覆發生的突發性偏癱，或左、右側交替性的偏癱。這種短暫的單側肢體無力現象，沒有前兆，來得快，復原也快，也可在兒童哭鬧或啜飲熱湯（換氣過度）時發生。其它也包括進行性智力低下、精神異常、自發性與漸進性潛在的頭痛、癲癇性抽搐、肢體麻木或感覺障礙或不自主運動、四肢痙攣或癱瘓、口眼歪斜、視力障礙、眼球震顫、語言障礙 (Language disorders) 等，且上述症狀經常反覆發作。

另外也會發生先天性動靜脈畸形、腦動脈瘤、血液病等，也可能引起兒童出血性中風。

臨床表現特點：

- (一) 兒童缺血性中風的先兆症狀比較明顯，於發病前 2～7 天內出現頭痛、發熱、嘔吐、抽搐等先兆症狀。
- (二) 多為急性發病，首發症狀以癲癇居多，或癲癇與偏癱同時出現。
- (三) 癱瘓呈左右兩側交替出現或一側偏癱後不久又發生另一側癱瘓。
- (四) 失語者較少見。如發生失語之成人症狀較輕，語言恢復也快。

分類	特殊的徵兆
顱內出血型	成年人病發時趨向呈現顱內出血症狀，以突發性頭部劇痛為主，屬急性症狀，具危險性。
腦梗塞型	10 歲以下兒童早期則以腦短暫性缺血及癲癇等症狀為主。
腦短暫性缺血型	以短暫、反覆發作的半身偏癱為主，常伴隨肢體抽搐的癲癇症狀，早期可以完全復原，後來會造成腦梗塞以及永久性神經缺陷。
癲癇型	10 歲以下兒童早期則以腦短暫性缺血與癲癇等症狀為主。
其症狀表現與發病年齡有高度相關	

腦短暫性缺血患者的症狀以短暫而反覆發作的半身偏癱為主，常伴隨肢體抽搐之癲癇症狀，早期可以完全復原，後來會造成腦梗塞，及永久性神經缺陷。因為腦血管阻塞造成之多發性腦梗塞，兒童患者後期症狀常呈現肢體運動障礙、智能遲緩、語言障礙等嚴重神經缺陷。

五、診斷：

除臨床症狀外，腦波檢查、腦組織與腦血管之磁振造影及傳統式腦血管攝影等，均可應用於此疾病的診斷及長期監測。

六、治療：

因為病因仍不明確，醫學上此症尚無法預防、也無法根治、但可以進行症狀

性的治療。症狀性治療目前著重於外科手術－腦血管重建手術，就是把頭皮上的動脈血管移植於患者的腦表，逐漸補足因腦血管阻塞所造成的腦血液循環短缺現象。治療應於疾病的早期開始，以預防腦實質 (Brain parenchyma) 的血管狹窄 (Vascular stenosis) 產生。

最常施行的腦血管重建手術為：

- (一) 頭皮淺顳動脈與腦表中大腦動脈接合術 (Superficial temporal artery/ middle cerebral artery anastomosis, STA – MCA anastomosis)
- (二) 腦、腦膜、淺顳動脈吻合術 (Encephaloduroarteriosynangiosis, EDAS)
- (三) 腦與肌瓣吻合術 (Encephalomyosynangiosis, EMS)

七、預後：

兒童中風的預後較成人中風為好，特別是兒童缺血性中風，幾乎無死亡，但極易造成癲癇發作及智力障礙。患童的肢體運動障礙，智能發展、與語言發展，應長期追蹤、評估以及進行復健和訓練。

另有文獻指出，在成人患者中死亡率約為 10%，而患孩則為 4.3%，致死原因通常為出血 (Hemorrhage) 所致。其中約有 50 ~ 60% 的患者有漸進性認知功能上的惡化，推測可能是反覆性中風所引起。

03

胼胝體發育不全症

Agenesis of Corpus Callosum

一、病因學：

人腦分成左右兩個半球，左右大腦半球之間，仰賴著許多神經纖維來將兩者聯繫在一起，其中最大的一束便稱作胼胝體。

胼胝體約在胚胎發育至 12 週大時開始發展，在胎兒 17 ~ 20 週時成型。在這段期間，許多因素會導致胼胝體的發育受到影響，所產生的結果便是所謂的「胼胝體發育不良」。

這些因素包括：1. 毒性、代謝性因素，如懷孕時母體酒精中毒或糖尿病，胎兒本身罹患某些代謝性疾病。2. 染色體異常，最常見的是三染色體 8 或三染色體 18。3. 基因異常或某些特殊症候群（如 Aicardi 氏症候群），會以顯性遺傳、隱性遺傳或性聯遺傳的方式遺傳而來。4. 懷孕初期胎兒的腦部受到感染。

二、發生率：

在發展正常的孩子當中，併發胼胝體發育不良的機會非常之低，但就發展有障礙的孩子而言，其發生率可以高達 2/100。

三、臨床表徵：

胼胝體發育不良可以單獨存在，甚至不產生任何症狀，但這種情形非常罕見。絕大多數罹患此症的孩子都多多少少會有些外觀的異常，如頭太大或太小、

下巴小、眼睛有斜視、白內障、或眼球過小、唇顎裂、腎臟與輸尿管異常、多指症或併指症等；絕大多數個案神經發展方面也不正常，常會合併動作與語言發展遲緩、智能障礙、癲癇症與腦性麻痺。

四、診斷：

胼胝體發育不良雖然在胎兒期便已形成，但出生之後，並沒有一些特徵告訴我們嬰兒罹患此症；往往是在嬰兒發展的過程中，因為動作或語言發展遲緩、癲癇症（尤其是嬰兒點頭痙攣）或腦性麻痺等神經症狀出現，做了腦部超音波或腦部磁振掃描才發現這種情況。如果嬰兒的外型上有兩眼分離過遠與斜視這兩種情況，就要懷疑是否有胼胝體發育不全的可能性。

五、治療：

就治療而言，已經存在的胼胝體發育不良是無法改變的，僅能針對患童所呈現出來的缺陷或障礙，予以積極的早期療育，越早施行各項療育，將來出現的障礙會越輕、越少。



04

脊髓小腦退化性動作協調障礙

Spinocerebellar Ataxia (SCA)

一、病因學：

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。

基因中分別有段異常的 CAG 核苷酸重複序列發生倍增突變，是造成此症的原因。到目前為止，已經確認有 22 個不同的致病基因：SCA1，2，3，5，6，7，8，10，11，12，13，14，15，17，22，23，27，28，31，35，36，和齒狀紅核蒼白球肌萎症 (Dentatorubropallidolusian atrophy，DRPLA) 和另外 10 個不同的基因位置：SCA4，18，19，20，21，25，26，29，30，32。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。

二、發生率：

一般在 35 ~ 50 歲之間發病，不過也有小孩子或老年發病的案例。在美國的統計大約為 1/10,000。

三、遺傳模式：

為一顯性遺傳性神經系統疾病，若雙親其中一位患有此症，其子代不分性別，每一胎皆有 50% 的機率；但雖是同一家族，其發病年齡和病徵也不盡相同。

四、臨床表徵：

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：

- (一) 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。
- (二) 眼球轉動異常。
- (三) 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。

脊髓小腦退化性動作協調障礙 *Spinocerebellar Ataxia (SCA)*

臨床上表現	
共同症狀	步態失調 發音障礙
部分特有的症狀	視覺的問題 錐體外路徑症狀 周邊神經病變 智力的問題 癲癇

五、診斷：

需進行詳細的神經學檢查、精神狀態的評估以及了解家族史。使用影像檢查（電腦斷層或核磁共振造影）也可輔助診斷。

如今則以基因檢查為最有力的工具，目前利用遺傳診斷方法已經可以查出是否帶有這段異常基因。此為一顯性遺傳的疾病，患者的子女有 50% 的機率會帶有致病基因，若帶有此致病基因則遲早會發病，另有些患者在還沒發病前就可能因其它的原因過世，以致相關病史無法得知。

在台灣較常見的類型為第一、二、三、六、十七型，皆是因為 CAG 的重覆次數過高而致病，茲將不同類型之重複序列次數與基因位置整理如下表：

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

認識 罕見疾病 (一)

染色顯性脊髓 小腦萎縮症	神經表現型	重複序列次數	基因位置	蛋白質名稱
SCA1	錐體外徵候群 (Pyramidal signs) 周遭神經病變 (Peripheral neuropathy) 偶有認知衰退 (Occasional cognitivedecline)	CGA 異常重 複大於 39 次 (正常範圍小 於 35 次)	6p22.3	ATXN1
SCA2	緩慢的眼球捕捉 (Slow saccdiceye movements) 能力周遭神經病變 (Peripheral neuropathy) 深部肌腱反射能力減 (Decreased DTRs) 癡呆 (Dementia)	CGA 異常重 複大於 33 次 (正常範圍小 於 31 次)	12q24.12	ATXN2
SCA-3 (MJ disease)	錐體及錐體外徵候群 (Pyramida、extrapyramidal) 不正常的眼動 (Ocular movement abnormalities) 肌肉萎縮 (Amyotrophy) 感覺神經病變 (Sensory neuropathy)	CAG 異常重複 53 ~ 86 次 (正 常範圍 ≤ 47 次)	14q21	Ataxin-3 (ATXN3)

脊髓小腦退化性動作協調障礙 *Spinocerebellar Ataxia (SCA)*

染色顯性脊髓 小腦萎縮症	神經表現型	重複序列次數	基因位置	蛋白質名稱
SCA-4	感覺軸突神經病變 (Sensory axonal neuropathy) 錐體外徵候群 (Pyramidal signs)		16q22.1	SCA4
SCA-5	早期發病 (Early onset) 單純小腦運動失調，伴隨發 音不良 (Relatively pure cerebellar ataxia with dysarthria)、 病程緩慢 (Slow progression)		11q13.2	SPTBN2
SCA-6	病程緩慢 (Slow progression)、 單純小腦運動失調 (Pure cerebellar ataxia)、 發音不良 (Dysarthria)、 眼球震顫 (Nystagmus)、 偶爾感覺喪失 (Occasional mild sensory loss)	CAG 異常重複 20-33 次 (正常範圍 ≤ 18 次)	19p13.13	CACNA1A

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

認識 罕見疾病 (一)

染色顯性脊髓 小腦萎縮症	神經表現型	重複序列次數	基因位置	蛋白質名稱
SCA-7	喪失視力 (Visual loss)、 眼部病變 (Retinal degeneration)、 發音不良 (Dysarthria)、 不同的錐體症狀 (Variable pyramidal sign)	CAG 異常重覆 37 ~ 300 次 (正常範圍 4 ~ 35 次)	3p14.1	Ataxin-7
SCA-8	反射亢進 (Hyperreflexia)、 痙攣 (Spasticity)、 振動感覺障礙 (Impaired vibration sense)	CTG 異常重覆 100 ~ 250 次 (正常範圍 15 ~ 52 次)	13q21	ATAXIN-8
SCA-10	經常性癲癇 (Frequent seizures) 神經病變 (Neuropathy)	ATTCT 異常 重覆 280 ~ 4500 次 (正常 範圍 10-22 次)	22q13.31	Ataxin-10 (ATXN10)
SCA-11	少見，緩慢進行性輕度運動 失調 (Slowly progressive mild ataxia)		15q15.2	TTBK2
SCA-13	童年發病 (Childhood onset) 認知延遲 (Associated cognitive delay) 身材矮小 (Short stature)		19q13.33	KCNC3

脊髓小腦退化性動作協調障礙 *Spinocerebellar Ataxia (SCA)*

染色顯性脊髓小腦萎縮症	神經表現型	重複序列次數	基因位置	蛋白質名稱
SCA-14	臉部多發性纖維性肌陣攣 (Facial myokymia) 不正常的眼動 (Eye movement abnormalities) 軸向肌陣攣 (Axial myoclonus)、 張力障礙 (Dystonia)、 震動感覺缺失 (Vibration loss) 晚年發作伴隨單純運動失調 (Late onset can be pure ataxia)		19q13.42	Protein kinase C gamma (PRKCG)
SCA-15	輕度單純運動失調 (Pure ataxia with slow progression)		3p26.1	ITPR1
SCA-16	單純運動失調 (Pure ataxia)、 發音不良 (Dysarthria)、 頭部震顫 (Head Tremor)		3p26.1	ITPR1

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

認識 罕見疾病 (一)

染色顯性脊髓 小腦萎縮症	神經表現型	重複序列次數	基因位置	蛋白質名稱
SCA-17	運動失調 (Ataxia)、 錐體徵候 (Pyramidal signs)、 錐體外徵候 (Extrapyrarnidal sign)、 失智 (Dementia)、 廣泛性的小腦和大腦萎縮 (Widespread cerebellar and cerebral atrophy)	CAG 異常重覆 63 次 (正常範圍 25 ~ 42 次)	6q27	TATA-box Binding protein
SCA-18	運動失調 (Ataxia)、 感覺運動神經病變 (Sensorimotor neuropathy)		7q22-q32	
SCA19/22	病程緩慢的運動失調 (Slowly progressive ataxia)、 反射減弱 (Hyporeflexia)、 認知能力下降 (Cognitive decline)、 肌陣攣 (Myoclonus)、 顫抖 (Tremor)		1p13.2	KCND3

脊髓小腦退化性動作協調障礙 *Spinocerebellar Ataxia (SCA)*

染色顯性脊髓小腦萎縮症	神經表現型	重複序列次數	基因位置	蛋白質名稱
SCA-20	發音不良 (Dysarthria)、 肌肉張力障礙 (Dystonia)、 齒狀核鈣化 (Calcification of dentate nucleus)		11q12	
SCA-21	輕微的運動失調 (Mild ataxia) 和 認知遲緩 (Cognitive delay)、 錐體外徵候 (Extrapyramidal features)、 反射減弱 (Hyporeflexia)		1p36.33	TMEM240
SCA-22 (與 SCA-19 相同)	逐漸發病且病程緩慢 (Gradual onset slow progression)、 單純的運動失調 (Pure ataxia)、 眼球震顫 (Nystagmus) 和 發音不良 (Dysarthria)		同 SCA-19	同 SCA-19

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

認識 罕見疾病 (一)

染色顯性脊髓 小腦萎縮症	神經表現型	重複序列次數	基因位置	蛋白質名稱
SCA-23	晚發型運動失調 (Ataxia of late onset)、 病程緩慢 (slow progression)、 認知喪失 (Sensory loss)、 震動感覺缺失 (Vibration loss)		2p21-q15	PDYN
SCA-25	嚴重感覺神經病變 (Severe sensory neuropathy)、 腸道症狀 (Gastro-intestinal symptoms)		2p21-p13	SCA25
SCA-26	發音不良 (Dysarthria)、 眼追蹤功能異常 (Ocular pursuit abnormalities)		19p13.3	EEF2
SCA-27	步態與肢體的失調 (Gait and limb ataxia tremors)、 口臉運動困難 (Orofacial dyskinesias)、 行為暴躁 (Behavioral outbursts)	纖維母細胞生 長因子 14 之 截短突變	13q33.1	FGF14

脊髓小腦退化性動作協調障礙 *Spinocerebellar Ataxia (SCA)*

目前在台灣幾個醫學中心及教學醫院都可提供這項檢查，可分析是否帶有基因異常。CAG 的重覆數目愈多則發病會愈早，病程也較快，不過並無法準確的推測發病的年齡。接受檢查者最好能找專科醫師諮詢，經過專科醫師的評估後再做決定。這種診斷絕不能是出於強迫性的，未滿 18 歲者因心智尚未成熟也不宜受檢。

六、治療：

隨著醫學進步，近年來對於此症患者有突破性的研究進展。有幾型的 SCA 在基因中一段三核苷酸重覆 (Trinucleotide repeats) 的數目有異常的增加，如 SCA3 基因中這一段 CAG 重覆的數目為 12 ~ 40，而患者的數目會增加到 56 ~ 86。

CAG 所對應的胺基酸是麩胺酸 (Glutamine)，所以其製造出來的蛋白質便帶著一條較長的麩胺酸尾巴，這條長尾巴會造成蛋白質異常的功能及代謝，進而造成細胞的死亡。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。

七、預後：

對此症患者而言，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。

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章



05

亨丁頓舞蹈症

Huntington Disease

一、病因學：

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 4p16.3 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，此一病變在神經節內會針對腦皮層神經元，特別是尾狀核造成攻擊。此外，控制思想、領悟力及記憶的腦部外層表面也會受到影響。

二、發生率：

一般在 35 ~ 50 歲之間發病，不過也有小孩或老年發病的案例。在美國的統計大約為 1/10,000。

三、遺傳模式：

此為一體染色體顯性遺傳的疾病，患者的子女有 50% 的機率會帶有這致病的基因，若帶有此致病的基因則遲早會發病，這是一種家族疾病由突變或錯誤排列的基因遺傳到下一代；若沒有此致病基因就不會發病。

四、臨床表徵：

(一) 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。

(二) 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。

(三) 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。

五、診斷：

需進行詳細的神經學檢查，精神狀態的評估以及了解家族史。使用影像檢查（電腦斷層或核磁共振造影）也可輔助診斷。如今則以基因檢查為最有力的工

認識 罕見疾病（一）

具，目前利用遺傳診斷方法已經可以查出是否帶有這段異常基因。若帶有此致病的基因則遲早會發病，另有些患者在還沒發病前就可能因其它的原因過世，以致相關病史無法得知。

目前在台灣幾個醫學中心及教學醫院都可提供這項檢查，可分析是否帶有基因異常。CAG 的重覆數目愈多則發病會愈早，病程也較快，不過並無法準確的推測發病的年齡。接受檢查者最好能找專科醫師諮詢，經過專科醫師的評估後再做決定。這種診斷絕不能是出於強迫性的，未滿 18 歲者因心智尚未成熟也不宜受檢。

CAG 三核苷酸重複序列數目	結果
<28	沒有亨丁頓舞蹈症
29 ~ 34	不會發病但下一代可能遺傳
35 ~ 39	有些會發病下一代可能遺傳
>40	發病

六、治療：

諸多症狀的出現將帶給患者與其家屬莫大的困擾，如何照料患者並給予最佳的治療需有一妥善的規劃。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。不過有時候用藥反而帶來一些副作用，所以應依照醫師之建議妥善用藥。另外也需藉助物理、職能及語言治療師的幫助，一同協助患者使其生活品質得到改善，使患者能盡量獨立。

七、預後：

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，重覆他說的話，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，做運動對患者是有好處的，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，要小心環境中尖銳及堅硬的物品，這樣可避免受傷。協助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。



06

結節性硬化症

Tuberous Sclerosis Complex (TSC)

一、病因學：

目前已知病因有 TSC1(第一型)、TSC2(第二型) 兩種類型的基因突變，造成患者神經組織細胞和髓鞘形成不良，而產生結節硬化。

由於人體神經組織遍布全身，所以此症反映在神經系統上的狀況包括：癲癇、智力減退，甚至會在不同的器官上出現腫瘤，臉部也可能出現一粒粒的血管纖維瘤，身上則有可能出現大片的脫色白斑或者粗糙的鯊魚斑。

二、發生率：

約為 1/30,000 ~ 1/40,000。

三、遺傳模式：

為一體染色體顯性遺傳，不分性別，每一胎皆有 50% 機率罹患此症；但約有 60% ~ 70% 的患者，是因新的或散發性基因突變而導致此症。以目前的技術而言，不容易以產前檢查診斷出此症，但若已知父母其中有一出現此症症狀，於母親懷孕早期約 20 週時，可用超音波偵測嬰兒的心臟是否發現腫瘤。

四、臨床表徵：

臨床上患者表現的症狀僅有其中一或兩種，或是複合徵狀。

其他臨床上的表現，部分患者常因腦部的結節，致使神經傳導受阻，引發腦部不正常放電，產生癲癇，患者若服藥控制癲癇，可使腦部細胞不致受損。

此症患者約有 65% 會有癲癇發作產生，通常於嬰兒期發生嬰兒的痙攣。癲癇發作的控制十分困難，嬰兒期曾發生癲癇現象的患童當中約 85%，其癲癇發作症狀將持續至 5 歲大。

多樣化的症狀	
明顯的徵象	臉血管纖維瘤或額頭斑塊 Facial angiofibroma or forehead plaque 指甲（邊）纖維瘤 Non-traumatic ungal or periungal fibroma 3 個以上的脫色斑 Hypomelanotic macules、 more than 3 鯊魚皮斑 Shagreen patch 多個視網膜粒狀缺陷瘤 Multiple retinal nodular hamartomas 腦皮質結節 Cortical tuber 腦室管膜下結節 Subependymal nodule 腦室管膜下巨細胞星狀瘤 Subependymal giant cell astrocytoma 心橫紋肌瘤（單獨或多發） Cardiac rhabdomyoma、 single or multiple

多樣化的症狀	
明顯的徵象	淋巴管肌瘤增生 Lymphangiomyomatosis 腎血管肌脂肪瘤 Renal angiomyolipoma
其他小徵象	多個牙齒琺瑯質小孔 Multiple randomly distributed pits in dental enamel 直腸缺陷瘤 Hamartomatous rectal polyps 骨囊腫 Bone cysts 腦白質放射狀移行線 Cerebral white matter radial migration lines 牙齦纖維瘤 Gingival fibromas 非腎異位瘤 Non-renal hamartoma 視網膜無色斑 Retinal achromic patch 斑駁樣的皮膚斑 "Confetti" skin lesions 多個腎囊腫 Multiple renal cysts

目前藉著斷層掃描、超音波、核磁共振造影等儀器，可以發現有些患者會出現多個視網膜異位瘤、腦皮質結節、腦室管下結節、腦室管下巨細胞星狀瘤、心臟肌瘤、淋巴管肌瘤增生及腎血管肌脂肪瘤等不同的病徵。

五、診斷：

以臨床對於 TSC1(9q34.13) 及 TSC2(16p13.3) 之基因診斷而言，根據過去發表之文獻，其可確認之突變約佔結節性硬化中之 80% 左右。所以，如何以比較

結節性硬化症 *Tuberous Sclerosis Complex (TSC)*

直接之基因診斷方式來進行突變分析對於 TSC1 及 TSC2 基因之基因分析是相當重要的。

由於 TSC1 及 TSC2 基因相當龐大且複雜，突變分析對於這類基因而言是相當困難的。目前國內已有研究室發展完成利用次世代基因序法 (Next generation sequencing) 進行此症之基因檢測服務。

六、治療：

目前有回溯性研究顯示，針對具有癲癇症狀的患者，早期使用氨己烯酸 (Vigabatrin) 控制，可改善 73% 的痙攣發生機會。此外，mTOR 的抑制劑 (Everolimus) 已可用於結節硬化症。具有明確成跡象或腫瘤已引起水腦現象之腦室管膜下巨細胞星狀瘤 (TSC-SEGA)。(說明：明確成長跡象為腫瘤比原先病灶大 25% 以上，或是有直徑最大 1 公分以上之新病灶)，可依患者病狀的不同，給予症狀治療。

七、預後：

根據國外醫療統計，約有 1/3 患者智力正常，另 2/3 患者弱智，部分病人有自閉行為。此類患者之治療，須視其結節或瘤塊發生之不同器官或部位予以適當的治療。

此症患童半數可擁有正常的生活，需謹慎且警覺地觀察身體上各器官可能發生的廣泛性徵兆；約 40% ~ 60% 患童會有不同程度的學習困難與失能現象，

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

認識 罕見疾病（一）

如語言，讀 / 拼字及動作方面相關問題，應尋求社會上學習失能團體或組織的幫忙及支持。

目前需加強社會大眾對此症的了解，結合患者和家屬的力量，相互扶持，共同渡過每一個可能出現的狀況。



07

多發性硬化症

Multiple Sclerosis (MS)

一、病因學：

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。為什麼會產生這種髓鞘的病變則有許多不同的理論，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。

二、發生率：

好發於年輕成人。一般多在 20 ~ 40 歲時易發作，兒童及老年人較少見，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。

在人種上，白種人較常發生。此外，此症的發生與地域性也有相關，緯度較高的地方盛行率較高。

三、遺傳模式：

雖然此症不是一種家族遺傳疾病，然而帶有某些特別基因特徵的人可能特別容易得到這個病。此症患者血親中罹患相同的病的比例高過一般人。

根據一些西方的統計，父親或母親當中有一個是此症患者時，女性有 4% 的機會得到此症，男性則有 2%。雖然子女同樣得到此症的機率不是很高，但與一般人相較，著實高了不少。

因此，子女似乎不是遺傳到此症，而是遺傳到父母親免疫系統的特質，這個免疫系統要是經由某種特別的刺激，也可能會變得過度活躍。

四、臨床表徵：

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。

五、診斷：

多發性硬化症的症狀與許多疾病類似，所以在診斷上並不容易，目前常以臨床表現和相關檢查為依據，若患者的疾病史顯示其神經系統中有多次多處病灶，並一一排除其他疾病的可能性後，才能診斷為多發性硬化症。主要的檢查有三個：1. 核磁共振 (MRI) 可檢查腦部是否有病變；2. 電生理 (誘發電位) 檢查可觀察神經傳導速度有無異；3. 檢測腦患者的脊髓液中是否有異常的抗體出現。醫師會綜合檢查的結果來診斷，通常要在核磁共振檢查發現不同時間點的不同位置有中樞神經系統病變，或是同一時間但有不同解剖位置的病灶等才能確定診斷。

六、治療：

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。對於疾病所帶來的症狀如僵硬、痙攣、疼痛、大小便機能失常等，合併藥物及復健的治療都可使症狀改善。皮質類固醇可用來治療急性的發作；近來則有貝他干擾素 (β -interferon) 對於減少復發的次數及復發時嚴重程度的報告。目前有多種注射及口服藥物已列為我國罕見疾病藥品項目如 Glatiramer acetate (Copaxome)、Natalizumab (Tysabri)、Dalfampridine 及 Fingolimod 等。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。



08

趙葦格氏症

Zellweger Syndrome

一、病因學：

此症為一罕見先天性疾病，其特徵在於存在於肝臟，腎臟或是腦部的細胞中過氧化物酶體 (Peroxisome) 的減少或是缺乏。腦白質營養不良 (Leukodystrophies) 會影響髓鞘 (Myelin sheath) 的生長，導致小腦及末梢神經髓脂質的損害，導致進行性髓鞘脫失。

過氧化物酶體是多數細胞內存在的有膜包圍的細胞質小泡，其中富含形成及利用過氧化氫的酵素，其功能為執行體內的毒性物質解毒作用，與脂質代謝以及可利用氧進行代謝。

二、發生率：

約為 1/50,000。

三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳，父母親雙方各帶有一此一缺陷基因，不分性別，每一胎皆有 25% 機率可遺傳此症。

四、臨床表徵：

肝臟變大、以及因血中鐵的數值升高而產生視覺上的障礙 (Vision

disturbances)，一些患嬰可能會有產前生長遲滯的現象。出生時可能的徵候包括肌肉緊張的缺乏與移動上的無力感；其他的徵候可能包括異常的臉部特徵、心智遲緩、癲癇，吸吮與吞嚥上的無力情形。黃疸與胃腸道的出血也可能會發生。

- **新生兒期**：肌肉張力低下導致餵食情形不佳，癲癇經常性的發作，肝臟功能失調則可由新生兒黃疸與肝功能測驗中得知，特殊顱顏特徵包括臉部平坦、大的前凶門、鼻根寬闊。
- **兒童期**：視網膜萎縮、感音性的聽力喪失，發展遲緩並有肌肉張力低下，肝功能失調。
- **生長**：出生後生長遲緩 (Postnatal growth deficiency) (平均出生體重 2740gm)。
- **頭頸部**：枕骨較平 (Flat occiput)、凶門較寬 (Large fontanelle)、巨頭畸型 (Macrocephaly)、臉部平坦 (Flat facies)、下顎過小 (Micrognathia)、前額較高 (High forehead)、小耳異常 (Minor ear anomaly)。
- **眼睛**：先天性白內障 (Congenital cataract)、視網膜色素病變 (Retinal pigmentary change)、眼皮裂痕 (Slanting palpebral fissures)、眼距過寬 (Hypertelorism)、眼內贅贅皮 (Epicanthal folds)、角膜渾濁 (Corneal clouding)、虹膜邊緣的蒼白斑 (Brushfield spots)、蒼白的視神經盤 (Pale optic disk)、視網膜電流圖異常 (Abnormal electroretinogram)、青光眼 (Glaucoma)、眼球震顫 (Nystagmus)。

- **腦 部**：嗅葉發育不全、胼胝體發育不全。
- **心 臟**：心室中隔缺損、開放性動脈導管。
- **心 臟**：肝臟腫大 (Hepatomegaly)、肝內膽道發育不全 (Intrahepatic biliary dysgenesis)、新生兒黃疸 (Neonatal jaundice)、肝臟過氧化物酶體缺乏 (Absent liver peroxisomes)、幽門肥厚 (Pyloric hypertrophy)。
- **腎 臟**：水腎 (Hydronephrosis)、腎皮質小囊腫 (Renal cortical microcysts)、腎臟的過氧化物酶體缺乏 (Absent renal peroxisomes)。
- **泌尿生殖**：外生殖器在男性會有隱睪 (Cryptorchidism)、尿道下裂 (hypospadias)；在女性陰蒂肥大 (clitoromegaly)。
- **內 分 泌**：腎上腺較小 (Small adrenal glands)。

五、診斷：

此症患者是在出生時因為有肌肉低張力的現象，所以不易與唐氏症或其他染色體異常、小胖威利症候群、脊髓性肌肉萎縮症、肌強直營養不良症等病症區別。

趙葦格氏症 Zellweger Syndrome

	趙葦格氏症 Zellweger Syndrome	單一酵素缺乏 Single Enzyme Deficiency	
		D- 雙功能蛋白缺乏症 D-Bifunctional Protein Deficiency	醯基輔酶 A 去氫缺乏症 Acyl-CoA Oxidase Deficiency
血漿			
非常長鏈脂肪酸飽 和性 (VLCFA levels)	↑	↑	↑
植烷酸 (Phytanic acid)	正常~↑	正常~↑	正常
膽酸 (Bile acids)	出現	出現 THCA/DHCA	正常
尿液			
六氫菸鹼酸 (Pipelicolic acid)	正常~↑	正常	正常
Epoxydicarboxylic acids	出現~不足	出現~不足	出現~不足
膽酸 (Bile acid)	出現 THCA/DHCA	出現 THCA/DHCA	出現
紅血球膜			
體液素原 (Plasmalogens)	缺乏~正常	正常	正常

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

六、治療：

目前此症並無任何治癒的方法，也沒有一標準的治療方針。應謹慎預防肺炎與呼吸窘迫所造成的感染，其他的治療則是以症狀與支持療法進行，包括餵食（提供適當的卡路里與降低植烷酸 Phytanic Acid）、聽力（聽力篩檢或助聽器的使用）、視覺（合適的眼科檢測）、肝功能（應被監測，此外也可補充維他命 K 或其他脂溶性的維他命）、神經學上功能的評估（約有 1/3 的患者會有癲癇產生，抗癲癇藥物可以被使用，儘管已使用了適當的抗癲癇的藥物，但癲癇可能還是很難可以被控制住）。其它包括腦部的核磁共振，腦波掃描與內分泌的評估。

此症的預後較為不好，通常會在發病後 6 個月內產生致命的危險，原因可能是因為呼吸窘迫、腸胃道出血或是肝臟衰竭。



09

瑞特氏症 *Rett Syndrome*

一、病因學：

為一罕見的複雜性神經系統疾病，好發於小女孩，患童通常在 1 歲以後有快速退化及發展遲緩的現象。由美國醫師於 1996 年 9 月發現此症，是因於 X 染色體 (Xq28) 位置上之人類甲基化 CPG 結合蛋白 2(Methyl-CpG-binding protein-2; MECP2) 基因突變所導致；MECP2 蛋白對腦部及生命的發展步調控制十分重要的，MECP2 蛋白功能的失常會使一些相關基因在某些發育階段無法適當的關閉而繼續的表現出來，令發育過程中精確的基因調控程序產生紊亂。

二、發生率：

約 1/8,500(女性新生兒)，於小女孩時期發病，在發病前 1 歲以前，通常都是正常小孩，不幸一旦患病，不論種族，其症狀都極類似。只有極少數男孩可以存活，並且表現典型瑞特氏症的症狀。

三、遺傳模式：

性染色體顯性遺傳模式，然而同一家庭中再發率很低且低於 0.4%。大部分的患者是由於本身的 MECP2 基因突變所導致。

四、臨床表徵：

臨床階段	年齡	症狀
第一期 早期	6 個月～1 歲半	於 6～18 個月前通常發展正常，患嬰於此期之症狀通常會被忽略，父母開始會覺得嬰兒目光不注視外界人物，逐漸對玩具不感興趣。父母若回溯嬰兒早期時，會感知嬰兒很安靜、乖巧，也有母親覺得患嬰特別喜好搓手，另也注意到頭圍成長趨緩。
第二期 發展明顯 遲緩及退 化期	1～4 歲	顯現快速退化及發展遲緩現象，包括語言表達逐漸喪失，呈現洗手、捻手、搓手等刻板動作，偶而的將手無理由的放在背後觸摸，握緊手、張手等，有的患童會呈現吐舌、陣發喘氣、睡眠不安或走路開始不穩，頭圍明顯成長趨緩。
第三期 幼稚園至 國小年齡 之穩定期	2～10 歲	呈現失用症，不會使用正常力量的肢體；躁動、愛哭、自閉性較以前不明顯，且對外界事物較感興趣，語言溝通較進步，此時期可維持相當長的時間。
第四期 運動退化 之晚期	5～25 歲	通常於 10 歲左右產生動作失能現象，逐漸呈不能走路，有些因下肢呈強直，需坐輪椅，但認知、語言溝通及手部動作較穩定，注視他人能力仍能維持，不過有些患童出現脊椎側彎。

五、診斷：

此症的診斷方式大多仍以患者的臨床表現為主，需透過生理與神經學檢查來評估，並排除其他相似疾病（例如：粒線體疾病、神經退化性疾病、天使症候群、溶小體儲積症等）的可能性，其他檢查如腦波圖 (Electroencephalography; EEG)、心電圖，或以 X 光片檢查觀察患者的蹠骨、掌骨、尺骨等是否有較短的情形，亦可輔

助此症之診斷。

分子診斷方面，在典型與非典型的瑞特氏症患者中，分別約有 80% 和 40% 的患者可發現 MECP2 基因的突變，另分別有 8% 和 3% 的患者可發現有 MECP2 基因的大片段缺失。

六、治療：

相關基因雖已被發現，而其原因及治療對策仍然不清楚；但父母可協助以下照護事宜。

出現症狀	處理
脊椎側彎	需骨科或復健科醫師協助治療
抽搐或癲癇	需小兒神經科醫師協助治療，使用抗癲癇藥物。
生長遲緩	常見導因為餵食困難，需營養師協助。
骨折	通常因骨骼疏鬆引起，需補充高鈣食物。
躁動	通常認為是患童無法與外界溝通而引起，需適當安撫，包括撫摸、環境安靜、聽音樂、餵可口食物，必要時請小兒神經科醫師協助。
便秘	是常見的問題，導致患童非常難過，給予適當之水份，及攝取高纖維食物改善症狀。

七、預後：

經由老師們協同與支持父母親，此症患者將會有較好學習環境與傾向。目前有多項藥物正在研發當中，希望能有治療之契機。



10

脊髓性肌肉萎縮症

Spinal Muscular Atrophy (SMA)

一、病因學：

脊髓的前角運動細胞像是神經系統中的轉運站，運動細胞的死亡會引發運動神經訊息傳遞中斷，進而造成肌肉逐漸軟弱無力與麻痺，並伴隨有肌肉萎縮之症狀。脊髓性肌肉萎縮症（簡稱 SMA）為一體染色體隱性遺傳疾病，因先天的基因缺陷，導致脊髓前角運動神經細胞之衰亡與退化，使得肌肉逐漸無力、萎縮，在病程進展上，通常呈對稱性、下肢較上肢嚴重，且身體近端較遠端易受影響。

目前已知造成此症的 SMN 基因位於染色體 5q13.2 這段區域。在這個位置上，有兩個 DNA 序列非常相似的 SMN 基因：SMN1 及 SMN2。

SMN1 基因製造的 SMN 蛋白質大部分具完整功能，SMN2 基因則只製造出非常少量具完整功能的 SMN 蛋白質，而 SMN1 的功能大約為 SMN2 的 10 倍。

由於 SMN1 與 SMN2 基因序列區塊具有高度相似性，導致 SMN1 與 SMN2 基因容易發生缺失 (Deletion) 或轉換 (Conversion)。約 95% 的 SMA 患者（包含第一、二與第三型）其 SMN1 基因發生缺失或轉換，其餘 5% 則屬於 SMN1 基因內的突變 (Intragenic mutation)。若患者 2 套 SMN1 基因皆缺失，則 SMN2 基因套數的多寡會決定該病患的嚴重度。SMA 第三型患者比第一型患者具有 4 套 SMN2 基因的機率較高。目前國內已可藉分子生物技術，針對高危險家族進行這兩段基因序列分析，以找出家族內帶因者，並可作產前遺傳診斷，避免罹病者出生。

脊髓性肌肉萎縮症 *Spinal Muscular Atrophy (SMA)*

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

二、發生率：

約為 1/10,000 ~ 1/25,000，國內優生保健門診曾發現過手足接連罹病的家族案例。若以台灣每年有三十萬名新生兒計，一年約有 30 多名新病例。

在高加索民族中，此症是僅次於囊性纖維症 (Cystic Fibrosis) 的致死性體染色體隱性遺傳疾病。

三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳，也就是由於父母親都是帶有一個缺陷基因的帶因者，但本身並不會發病或有任何症狀。若夫妻雙方皆為帶因者，則下一代每一胎不分性別皆有 25% 的機率為患者。

若家中曾有親屬罹患此症，其他親屬將來結婚欲生孩子，可與配偶透過抽血先接受 SMN 基因檢查，即可確認是否為帶因者。

四、臨床表徵：

	第一型 Werdnig-Hoffmann (最嚴重的類型)	第二型 Intermediate form (病程進展較慢)	第三型 Kugelberg-Welander (較輕微的類型)
發病年齡	出生後 6 個月前	出生後 6 ~ 18 個月	約在出生後 18 個月 後至青春期
症狀	<ul style="list-style-type: none"> • 哭聲小、吸奶無力、呼吸費力及吞嚥困難 • 四肢及軀幹嚴重的軟弱無力且呈現類似被麻醉後青蛙樣的外翻姿勢 • 無深部肌腱反射 • 臉部表情運動正常 • 舌頭與手部顫動 • 胸廓對稱呈鐘型 • 看起來全身軟趴趴，沒有力氣的樣子 • 終其一生無法獨立坐穩與站立 • 智力與一般小孩相同 	<ul style="list-style-type: none"> • 比較沒有吞嚥和餵食困難的問題 • 全身肌無力，尤以四肢近端較嚴重 • 舌頭與手部顫動 • 肌腱反射消失或減弱，但臉部表情正常 • 可以坐起來，少數可以站或走，但隨著肌肉持續的萎縮，行走的能力也終將喪失 • 智力發展正常 	<ul style="list-style-type: none"> • 大多數是學走路後才發病，病程緩慢進行。從出生次年至兒童、青年或成年期皆可能發生 • 上樓梯時輕度之不便，肌腱反射減弱 • 病程因人而易，通常患者肢體近端呈對稱性輕度肌肉無力且下肢較上肢嚴重 • 智力發展正常
預後	<ul style="list-style-type: none"> • 大多數患童小於 2 歲會因呼吸衰竭而死亡 	<ul style="list-style-type: none"> • 有些在孩童期就死亡，但是大多能活到 20 ~ 30 歲 	<ul style="list-style-type: none"> • 肌肉無力經常較不會繼續進行，患者長期之存活率相當好

五、診斷：

(一) 肌電圖與神經傳導速度檢查

(二) 血清中肌酐酸酵素檢查

(三) 肌肉超波檢查

(四) 肌肉切片檢查：雖然目前可經基因檢測作為診斷上的依據，但對於無家族史的患者而言，肌肉切片檢查在診斷上仍居於相當重要的地位。

(五) 基因檢查：為抽血經分子生物技術，檢測是否帶有缺陷基因，以做為臨床診斷上的參考。若因此確認出患者的缺陷基因，那下一胎在懷孕時可採絨毛膜或抽取羊水，以進行產前的基因檢查。

目前在基因檢測的方法上，主要可藉 DHPLC(Denaturing high-performance liquid chromatography) 或 MLPA(Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) 的基因定量技術，以檢測 SMA1 及 SMA2 基因套數及排列情形。但若屬於基因內的點突變，則無法依上述方法檢測出來。

隨檢驗技術的進步及罕見疾病的推廣，目前國內已可於產前針對準父母，進行帶因者的基因檢測，以避免生下患者的遺憾發生。然而基因檢測目前仍做為診斷上的參考依據，在報告判讀及確認診斷上，仍有賴有遺傳專科醫師的判別，以避免因為對基因檢測結果的誤解，而帶來不必要的焦慮。此外，此症亦開始進行的新生兒篩檢的先驅計畫。

六、治療：

此症的高發生率，為社會與家庭皆造成相當重的負擔與衝擊。目前仍以支持性治療減緩併發症為主，包括減少呼吸系統的併發症，以各種復健的方法來延緩關節的攣縮與脊柱側彎，延長獨立行動的時間。運用各種方法來使患者發揮潛力，鼓勵他們投入求學和工作。

2016 年底美國 FDA 批准了 Spinraza (nusinersen) 用於治療兒童及成人脊髓型肌肉萎縮症 (SMA)，這是首個獲准用於治療第一型 SMA 的藥物。



11

緬克斯症候群

Menkes Disease

一、病因學：

由於銅 (Copper) 代謝異常所造成的疾病，它是由於基因缺陷導致身體對銅的代謝異常，導致細胞內的銅濃度不足，進而影響到需要銅當輔酶之酵素的功能；是一種進行性之疾病，又名緬克斯捲髮症候群 (Menkes Kinky Hair Syndrome)。

目前已經知道此症是由於 X 染色體長臂上 ATP7A 基因突變造成 Copper-transporting ATPase (P 型) 這個酵素無法正常運作。這個酵素的功用是調節細胞內銅離子的濃度，將小腸細胞中的銅分泌至血液中。

緬克斯症候群的病人體內 Copper-transporting ATPase 無法將小腸細胞從腸道中吸收的銅分泌至血液中，造成血銅過低，影響到其他需要銅離子當輔酶之其他酵素的功能。這些酵素包括酪氨酸酶 (Tyrosinase) 負責皮膚及頭髮的色素沉著、細胞外基質合成酵素離胺基酸氧化酶 (Lysyl oxidase) 與膠原蛋白、彈性蛋白交聯有關、抗壞血酸鹽氧化酶 (Ascorbate oxidase) 與骨骼生長有關、單胺氧化酶 (Monoamine oxidase) 與頭髮扭曲有關、超氧化物歧化酶 (Superoxide dismutase) 負責清除自由基、多巴胺 beta 一羥化 (Dopamine beta-hydroxylase) 負責兒茶酚胺 (Catecholamine) 的生成、活化胜肽類荷爾蒙 (Peptidyl-glycine alpha-amidating mono-oxygenase) 以及粒線體細胞色素氧化酶 (Cytochrome c oxidase) 負責電子傳遞鏈以及熱量的產生等。

二、發生率：

國外發生率約為 1/100,000，其中約 1/3 是因產生新的突變而致。

三、遺傳模式：

為 X 染色體性聯隱性遺傳，約有 2/3 的是來自家族遺傳，另 1/3 則是因本身的基因突變。所以大多數患者為男性，而女性為帶因者。

由於女性有兩個 X 染色體，如果其中一條是有缺陷的染色體，另一條正常時，並不會發病，而是成為帶因者。男生由於只有一條 X 染色體，如果此條染色體是有缺陷的則會發病。

四、臨床表徵：

由於患者體內需要銅離子當輔酶的酵素功能不良，而導致各種症狀。嬰兒期（出生至 1 歲）發病表現以神經方面及皮膚毛髮為主，出現抽筋、肌肉無力、餵食困難、發展及發育遲緩、肌張力過高、哭鬧不安、體溫較低、頻繁癲癇發作及大腦和小腦進行性的退化等現象，由於大部份病嬰在外觀上都具有特別白的皮膚及膨鬆的臉頰，所以又稱「天使臉嬰兒」。

腦部核磁共振可以發現患者的腦部白質軟化、灰質部分持續退化、腦萎縮、甚至硬腦膜下出血。頭髮於顯微鏡下發現不正常扭曲，其粗細直徑不一，出現有脆弱特別易斷的區域。出生時本來頭髮顏色正常，但漸漸地患者的頭髮顏色越來越變化多端，髮色淡、頭髮粗短、容易扭曲且易斷。

其他身體檢查也可能發現包括骨骼骨折、動脈屈曲、血管發育異常、胃息肉、膀胱憩室、及漸進性的腦部萎縮等。另外，皮膚也可以發現有顏色不均的色素斑。

五、診斷：

除了臨床症狀外，患者血中的銅離子濃度小於 70 mg/dL(血清銅 Serum copper 參考值 80 ~ 160 mg/dL) 及血清藍胞漿素 (Serum ceruloplasmin) 濃度小於 20 mg/dL(參考值 20 ~ 60 mg/dL) 是診斷的重要依據。

其他血液檢查可以發現血糖低下、血漿中正腎上腺素 (Norepinephrine) 濃度下降、Hydroxyphenylalanine(DOPA) 以及 Dihydroxyphenylglycol(DHPG) 比值上升 (在血漿中 >5；在腦脊髓液中 >1)。這是由於 Dopamine beta-hydroxylase 這個酵素功能不良導致。病人小腸及腎臟細胞中銅離子增加，肝臟細胞中銅離子減少。頭髮在顯微鏡下可以看到頭髮沿著髮幹 180 度扭轉，串珠狀毛髮等。

六、治療：

治療的目標是希望維持細胞內銅離子的濃度，早期由靜脈注射銅離子 (Copper-histidine) 補充或許會有一些好處，其他皆採症狀或支持療法治療。研究顯示，2 個月以下的患者接受組織胺酸銅 (Copper histidine) 的補充有助於預防神經症狀的惡化。患者在接受組織胺酸銅的補充後 2 至 3 星期可以發現血銅值及血清藍胞漿素濃度回至正常範圍內。

七、預後：

此症預後不佳，大多數未經治療之患孩，會於 3 歲前死亡，補充銅離子雖然可以改善症狀並延長生命，但仍非可以治癒此疾病的藥物。但是最近有報告顯示愈早給予組織胺酸銅，除了可以預防神經方面症狀，也有患者可以活到青春期。



12

肌萎縮性側索硬化症 (運動神經元疾病 / 漸凍人)

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)

一、病因學：

運動神經元疾病是一種進行性運動神經萎縮症，好發於 40 ~ 50 歲之中年人。一般而言，目前運動神經元疾病產生的原因並不十分了解，5% 的病例可能與遺傳及基因缺陷有關，另外有部份的環境因素，如重金屬中毒、鉛中毒等都有報告過，不過 90% 的病例都是原發性，也就是不明原因。目前認為造成運動神經萎縮的主要原因，為細胞內的麩胺酸堆積過多，在運動神經元細胞內產生毒性，久而久之造成神經細胞的萎縮。

二、發生率：

台灣究竟有多少人罹患此類的疾病，雖然並未作過類似的調查，但以國外 4/10,000 的流行率來看，目前台灣應有 800 人左右。

三、臨床表徵：

此症早期症狀輕微，可能只是末梢肢體無力、肌肉抽動及抽搐，容易疲勞等一般症狀，漸漸進展為肌肉萎縮與吞嚥困難，最後產生呼吸衰竭。依臨床症狀大致可分為二型：

(一) **四肢侵犯開始**：症狀首先是四肢肌肉某處開始萎縮無力，然後向他處蔓延，最後才產生呼吸衰竭。

(二) 以延髓肌肉麻痺開始：在四肢運動還算良好之時，就已出現吞嚥、講話困難之現象，很快就進展成呼吸衰竭。

患者症狀主要以運動神經萎縮為主，感覺神經沒有受到侵犯，因此患者的心智狀態，七情六慾都是正常的，想想一個人頭腦清醒，卻四肢無法動彈，無法自行呼吸，內心的痛苦可想而知。

四、診斷：

有很多肌肉萎縮的疾病，會先被誤診為運動神經元萎縮疾病，當發生肌肉萎縮時，必須先確認是神經或肌肉的疾病，若確定是神經引起的肌肉萎縮，則需再分辨是周邊神經或是運動神經元萎縮所引起。

五、治療：

有些神經萎縮的病例可利用化學療法、血漿透析或注射高劑量免疫球蛋白來治療。因此為了確定是否為可治療成功的神經萎縮病變，必需做肌電圖、神經傳導速度、血清特殊抗體檢查，或甚至神經切片才可確認。在國外及台北榮總曾有少數個案，在診斷為運動神經元疾病後治療恢復的特例。

一、病因學：

進行性神經性腓骨萎縮症 (Charcot-Marie-Tooth 氏症；簡稱 CMT) 是遺傳性周邊神經病變疾病之總稱，因致病基因目前已被確認的就有 30 多種，根據基因及症狀嚴重程度不同，分為多種類型，大致分為：

- (一) 脫髓鞘型 (Demyelinating)-CMT type 1、CMT type X 及 CMT type 4。
- (二) 軸索型 (Axonal)-CMT type 2。
- (三) 顯性中間型 (Dominant-intermediate)。

除 CMT type X 為性聯遺傳外 (CMTX1 為顯性遺傳，CMT1 與 CMT3 為隱性遺傳)，其他每一型又細分為多種型，分為體染色體顯性及隱性遺傳。

正常的周邊神經內，由運動神經元來接受大腦訊息並指揮末端肢體的運動，由感覺神經元來接受外界溫度及觸覺而傳送至大腦，由於患者的周邊神經功能缺損，使得肌肉運動功能及感覺中樞功能皆受到影響。

一般而言，根據周邊神經受損的部位，分為兩類：

- (一) 脫髓鞘病變，即為神經細胞外層發生病變而導致。CMT type 1 為此類型，屬於體染色體顯性遺傳，為 CMT 中最為常見的類型。
- (二) 軸突退化，即神經細胞本身發生病變所致。

二、臨床表徵：

此疾病通常無性命危險，也幾乎不會傷害腦部功能。高足弓 (High arched foot) 通常為第一表徵，也有患者為扁平足，腳部呈現拱形及易彎曲的腳趾頭。由於末端神經逐漸退化，緩慢地喪失正常手腳功能，末端肌肉因而無力，肌腱反射漸漸消失，遠端肌肉消瘦且薄，影響患者行走能力，跌倒或扭傷是常見之事。患者手部功能因肌肉無力而無法做某些動作，如寫字、扣扣子、拉拉鍊等，需進行職能治療來改善。

有些患者會喪失感覺中樞功能，例如觸覺，患者無法感受溫度變化，或是受傷了不自知。由於肌肉萎縮、活動下降及循環變差，會有手腳冰冷現象或是腳部水腫情況。呼吸肌無力的情況較少見，一旦發生會有生命危險，需要呼吸治療師協助評估是否需要呼吸器。

三、診斷：

針對過去病史、家族史詳細地問診是很重要的，除了身體檢查外，臨床診斷可利用肌電圖 / 神經傳導速度檢驗 (EMG/NCV test)，也可做腓腸神經切片 (Sural Nerve Biopsy)，確定診斷需要基因分析。

四、治療：

目前並無根治的治療方式，僅能症狀治療。維持運動是很重要的，物理治療應針對患者需求設計適合的動作，訓練尚未萎縮的肌肉。足部變形可穿矯正鞋，

進行性神經性腓骨萎縮症 *Charcot-Marie-Tooth Disease (CMT)*

協助患者行走，並配合適當的復健，有計畫的中等程度運動可以幫助肌肉成長及關節活動。飲食方面須注意體重控制，避免體重過重而影響行動，並增加關節與肌肉的負擔。

有一些藥物對周邊神經有副作用，例如：Vincristine、Cordarone、Antabuse、Vitamin B6、Taxols等，CMT的患者應特別注意，如需服用，應與醫師評估討論之。

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章



14

GM1 / GM2 神經節苷脂儲積症

GM1 / GM2 Gangliosidosis

GM1 神經節苷脂儲積症 (GM1 ganagliosidosis)

一、病因學：

神經節苷脂 (Gangliosides) 是存在於神經細胞膜上的一種重要的醣脂，正常情況下會被溶小體中的 β -galactosidase 酵素所分解。如果 β -galactosidase 缺乏或酵素功能不良，導致 GM1 神經節糖堆積在神經細胞或其他內臟組織中，便會產生臨床症狀。

二、發生率：

曾有報告指出馬爾他的人口統計，每 3,700 的活產數就有 1 例的發生。此症在每一種族中都有可能發生，在日本則有較多的成人型案例曾被報告過。

三、遺傳模式：

為一體染色體隱性遺傳，目前已知控制 β -galactosidase 產生的 GLB1 基因位於第 3 對染色體的短臂 p22.3 位置。此症的基因 GLB1 突變除了造成 GM1 神經節苷脂儲積症之外，也是造成黏多醣第四型 (IVB) 的致病基因。

四、臨床症狀：

其遺傳表現型的差異與發作年齡的差異很大，最嚴重是嬰兒早期引起嚴重的骨骼變化與神經系統迅速退化。可以發現有面部粗糙、前額突出、低位耳、鼻樑

GM1 / GM2 神經節苷脂儲積症 GM1 / GM2 Gangliosidosis

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

凹陷、舌頭大、牙齦腫大、人中長、肝脾腫大、脊柱側彎、顱頂骨增厚及蝶鞍變大等現象。

外觀上與黏多醣症相似。神經學檢查可以發現患者神情呆滯、漸進性的視力與聽力減退、四肢僵硬。約有 1/2 患者的眼底檢查可觀察到兩邊皆有櫻桃紅的斑點 (Cherry red macular spot)。

類型	嬰兒型	青少年型	成人型
發病時期	出生幾週至六個月	約 1 至 3 歲時發病	兒童期至成年人
症狀	食慾減退 吸吞力欠佳 體重增加不良 生長發育遲緩 肝臟腫大 可能會觸摸到脾臟 可能有眼球震	肌肉協調功能喪失 肌無力 步態不穩 語言功能減退 可能會有抽搐、四肢僵硬、視力喪失 通常不會有臉部粗糙與肝脾腫大	四肢僵硬 步態不穩構音困難 認知功能減退 屬於進展較慢的一型，會出現緩慢且漸進性的失智症，並有明顯的巴金森症的特徵與錐體外徑路症候群，特別是肌張力低下 (Dystonia)
生命期	低於 3 歲以下 致死原因大多數為肺炎	低於 10 歲以下	死亡通常發生於 20 歲之後，有些患者甚至可存活至 40 歲左右

五、診斷：

採患者白血球或是皮膚纖維母細胞加以培養，進行 β -galactosidase 酵素活性分析。於產前診斷可進行 (1) 基因突變之檢查：如患者雙親的基因突變點已找到，可進行羊水細胞基因突變的分析。(2) 懷胎 12 週後可測定羊水做羊膜穿刺檢查，將羊水細胞培養，來測定細胞中 β -galactosidase 的活性，或取絨毛膜細胞做此酵素的活性測定。

六、治療與預後：

目前並無任何特殊有效的治療，只有依其臨床症狀採取支持性的治療。

GM2 神經節苷脂儲積症 (GM2 gangliosidosis) = Hexosaminidase A Deficiency

此症臨床表徵主要以多變化的神經學症狀為主，症狀包括步態不穩、四肢僵硬、近端肌肉萎縮與構音困難。但是視力與智力不會受到影響。

一、診斷：

取患者的白血球或是皮膚纖維母細胞加以培養，青少年型患者的己醯胺酶 (Hexosaminidase) 酵素活性降低的量可以從完全沒有到幾乎正常。成年型患者的 Hexosaminidase A 或 A 和 B 酵素活性會有明顯的降低。

與其它病類比較，泰一歇克斯症 (Tay-Sachs Disease 症) 患者的 Hexosaminidase A 酵素活性缺乏。而山德霍夫症 (Sandoff Disease 症) 患者為 Hexosaminidase A 及 B 兩種酵素活性都缺乏。

GM1 / GM2 神經節苷脂儲積症 GM1 / GM2 Gangliosidosis

產前診斷大多用於父母是否為帶因者，方法可以分兩種：(1) 基因突變之檢查：如雙親的基因突變點已找出，可進行羊水細胞基因突變檢查。(2) 懷孕 14 ~ 18 週時，可做羊膜穿刺檢查，取羊水細胞培養後可測定細胞中 Hexosaminidase 活性，或取絨毛膜細胞做酵素活性測定。

二、發生率：

在猶太人種中有好發傾向，此症的發生率約為每 3,600 位艾希肯納茲族猶太人出生就有 1 例，其帶因率則為 1/30。

三、遺傳模式：

為一體染色體隱性遺傳，父母親雙方各帶有一缺陷基因，不分性別，每一胎皆有 25% 機率可遺傳此症。泰 - 歇克斯症目前已知缺陷基因 (HEXA gene) 位於第 15 號染色體 q23 的位置上。山德霍夫症則是由於位於第 15 號染色體 q13.3 位置的 HEXB 基因突變所致，造成 Hexosaminidase A and B 酵素的 beta subunit 缺乏。

四、症狀與分類：

(一) 急性嬰兒型 (Acute infantile)，又稱為 Tay-Sachs disease：

因病程進展快速，可能會在 4 歲前死亡。

(二) 青年型 (Subacute)：較晚發病，能可存活至兒童後期或者青春期。

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

(三) 慢性 / 成人型 (Chronic/adult) :

晚期發病，症候的呈現會更為緩慢與多變，神經學上的發現包括漸進性的肌肉張力低下 (Progressive dystonia)、脊髓小腦的退化 (Spinocerebellar degeneration)，運動神經元疾病 (Motor neuron disease)，甚至在一些成人型的患者也發現有精神狀態上的躁鬱症 (Bipolar) 出現，有較長的生命期。

五、治療與預後：

目前並無任何特殊有效的治療，大多數的患者只有依其臨床症狀採取支持性的治療，直接給予適當的營養及水份補充。有些個案則會變得較為虛弱與喪失使用肢體的能力，所以維持好的腸道習慣是基本的條件之一，且應避免便秘的產生。

Tay-Sachs Disease 患者大多在 3 至 5 歲時因為肺炎而致死，Sandoff Disease 患者死亡年齡大約在 3 歲左右，青少年型 GM2 神經節苷脂儲積症的患者生命期約可至 15 歲左右。

Tay-Sachs Disease 的特徵為出生後 3 至 6 月即喪失運動的技巧，並出現漸進性的神經功能缺失，包括癲癇 (Seizures)、喪失視力 (Blindness) 直至最後完全無行為能力與死亡，通常會在 4 歲以前發生。癲癇 (Seizures) 的控制通常會給予抗癲癇藥物如 Benzodiazepines、Phenytoins。



15

萊希－尼亨症候群

Lesch-Nyhan Syndrome

一、病因學：

發病期約在嬰兒 3 至 6 個月大時，是因次黃嘌呤—鳥嘌呤磷酯基核苷轉換酵素 (Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase；HPRT) 的先天性缺乏所引起之高尿酸血症，且會導致舞蹈手足徐動症、智力遲鈍和自身摧殘行為的產生。

二、發生率：

國外報告約 1/100,000 ~ 1/380,000。

三、遺傳模式：

此症位於 X 染色體 q26.2-q26.3 位置上之 HPRT 基因突變所導致，為 X 染色體性聯隱性遺傳疾病，性聯遺傳指的是缺損的基因位於性染色體上，而隱性遺傳是指必須一對（兩條）染色體皆有缺損才表現病徵者。

女性患者身上必須有兩條缺陷的 X 染色體同時集中在一起，才會發病，若只被遺傳一條有缺陷的基因，則是無症狀的帶因者，女性帶因者所生育的子代中，有 50% 的男孩會罹患這個疾病，而有 50% 的女孩會為帶因者；但在男性則只需一條缺陷基因即會產生症狀。在男性患者所生育的子代中，所有的女兒則皆為帶因者。

四、臨床症狀：

症狀	特殊的徵兆
高尿酸血症 (Hyperuricemia)	通常第一次發現是在患童尿布中有橘子色結晶狀 (Orange-colored crystal-like) 的沉積物質，血中尿酸升高與尿中有尿酸結石，可作為臨床診斷的依據；也常合併有血尿與泌尿道結石症狀。
神經系統上的失能	運動發展遲緩情形會隨著年齡漸長，逐漸呈現有不自主的舞蹈動作 (尤其是臉和四肢)，中度智力障礙 (IQ 40 ~ 80)、肢體僵硬、肌肉張力低下、腦性麻痺、指瘻症 (身體各部份緩慢的、重複的、無意識的蠕動)；此與基底神經節受損傷有關。在語言上會引起構音障礙現象。
行為異常問題	此症患童出生時外觀無特殊異常，發病年齡於嬰兒期，之後會有自殘行為 (約 85%)，患童的手指與嘴唇常因自殘行為而嚴重缺損。於學校發生最嚴重的問題就是自傷行為，患童出現高度重複發生的撞頭、打頭、挖眼睛、咬手指、抓傷等行為。
其他	關節疼痛與腫脹、吞嚥困難、經常性的嘔吐、易怒。

五、治療與預後：

目前以支持性療法為主，可利用藥物減低尿酸產生與減少自殘行為。若能配合醫療上的照護，患者可能有 30 ~ 40 歲的生命期。大多數死亡的原因來自於吸入性的肺炎或併發有慢性的腎石病與腎衰竭。



16

涎酸酵素缺乏症

Sialidosis

一、病因學：

涎酸酵素缺乏症是目前已知的四十多種溶小體儲積症中的其中一種疾病，臨床表現與組織學檢查類似黏多醣症 (Mucopolysaccharidoses) 與神經鞘脂質過多症 (Sphingolipidoses)。1960 年晚期，有少數具有輕微 Hurler(黏多醣症第一型) 樣的臉孔、骨骼發育不良、心智運動發展遲緩、但尿中黏多醣排泄正常的患者被報告出來，於初期被命名為脂黏多醣症 (Lipomucopolysaccharidosis)，之後被歸類為黏脂症 (Mucopolipidoses) 第一型，隨後又發現此類患者的白血球與已培養的纖維母細胞內缺乏涎酸酵素 Sialidase(又稱 Alpha-N-acetyl neuraminidase)，且尿液中的唾液酸寡醣 Sialyloligosaccharides 含量增加，因此，本病現在被命名為涎酸酵素缺乏症。

此病起因於一種溶小體酵素—涎酸酵素 (Sialidase) 的缺乏，使唾液酸代謝途徑受阻，導致細胞內儲存過量無法分解的唾液酸寡糖 (Sialyloligosaccharides)，而在細胞內形成許多空泡。影響最大的器官系統包含中樞神經系統、骨骼系統與網狀內皮系統。涎酸酵素缺乏症屬體染色體隱性遺傳。此酵素的致病基因稱為 NEU1，位在第 6 號染色體短臂 p21.33 上。此基因的突變型式非常多樣性，截至 2004 年初止，已有超過 40 種突變型式被報告。

二、發生率：

本疾病的發生率目前尚無確切數據，但有數據顯示，在澳洲，其罹病人口約佔所有活產數的 1/4,200,000。

三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳，若父母為帶因者，表示各帶一條有缺陷基因的染色體，因另一條染色體上的基因表現正常，所以不會發病，但下一代不分男女，每一胎有 25% 的機率為此症患者、50% 的機率是跟父母一樣的帶因者、25% 的機率正常。

四、臨床症狀：

如同大部分的溶小體儲積症，涎酸酵素缺乏症的臨床表現範圍極為寬廣。各種臨床症狀出現與否、發病時間、嚴重程度，皆可能因人而易，目前認為與其多樣的突變型式有關。涎酸酵素缺乏症可依發病年齡與症狀嚴重程度分為兩型，第一型屬晚發型，通常在 10 至 30 歲左右出現形態異常，如視力問題、肌陣攣，此外，眼底櫻桃紅斑點也會在此階段透過眼底鏡被察覺到。其他發生在某些患者的症狀包括：癲癇發作、反射過強與運動失調。涎酸酵素缺乏症第二型較為嚴重，與第一型不同的是在早期即出現嚴重且類似黏多醣症的臨床表現，包括：肝脾腫大、骨骼異常、臉部外觀粗糙與智能障礙。其它類似第一型臨床症狀可見於較大的孩童。涎酸酵素缺乏症第二型可再分為先天型與嬰兒型，先天型可明顯於出生時呈現出嚴重的異常，時常與胎兒水腫及新生兒腹水的死產或早年死亡有關。嬰兒型在出生後出現症狀且進展迅速。

五、診斷：

實驗室診斷初步篩檢可使用薄層層析法偵測尿液中寡糖的異常型式。透過白

血球與皮膚切片培養的纖維母細胞作涎酸酵素活性檢測，若酵素缺乏，即可確認診斷。產前診斷可藉由已培養的羊水細胞或絨毛膜組織檢測涎酸酵素活性。

影像檢查涎酸酵素缺乏症第二型於疾病早期可能僅顯現出骨骺斑點。骨骼變化類似黏多醣症，但較不嚴重。典型骨骼發育不良如：椎體前端裂損、肋骨變寬、髌骨發育不良、掌骨與指骨幹展開。但對於涎酸酵素缺乏症一型並不會出現如此表現。有些病人可在腦部影像檢查發現腦部萎縮。

組織學檢查周邊淋巴球、骨髓細胞、結膜上皮、庫氏細胞、肝細胞、組織纖維母細胞、神經切片採樣、肌神經叢神經元與腦部切片採樣，在電子顯微鏡下可見程度不等的細胞質內空泡。

六、治療：

本病尚無治癒方法，治療以支持療法與症狀緩解為主。肌陣孿之藥物治療效果因人而異。藥物目前以 Valproate、Piracetam、Clonazepam 為主。適當的營養與癲癇控制，有助於維持健康狀態。

七、預後：

- (一) **第一型 (成人型)**：患者通常不因此病致命，但會面臨到視力減退及因肌陣孿影響行走能力。
- (二) **第二型 (先天型)**：出生即死產或在 2 歲內過世。
- (三) **第二型 (嬰兒型)**：通常於 20 多歲過世，但仍有報告指出有患者可存活至 30 歲。



17

先天性痛覺不敏感合併無汗症

Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis (CIPA)

一、病因學：

此症為一遺傳性感覺不敏感與自律神經性病變的罕見類型，屬於遺傳性感覺反自主神經病變第四型 (Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy type IV) 無論是近親聯姻或非近親結婚者皆有病例被報告過。

致病基因 (NTRK 1gene) 已知位於第 1 號染色體 1q23.1 的位置，NTRK1 gene 對於神經生長因子而言，為一高親合力的酪胺酸酵素接受體 (Tyrosinekinase receptor)，維持神經元自然生長與維持胚胎感覺神經元與交感神經元的生存。當 NTRK1 基因突變時，會使得連結於神經生長因子上的酪胺酸酵素接受體功能變得不完全或失去正常傳導的機制。

二、發生率：

目前美國已有 35 個案被報告過，而在日本則有超過 300 以上的個案，因為此症較易發生於同源體系的社會。Shatzky 等學者曾於 2000 年的連鎖基因研究發現，此症在耶路撒冷的貝都因人種中具有高度的相關性，其中有 90% 的患者與 NTRK1 gene 的缺陷有關。

三、遺傳模式：

為一體染色體隱性遺傳，父母各帶一個突變的基因，但沒有臨床症狀而稱

先天性痛覺不敏感合併無汗症 *Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis (CIPA)*

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

為帶因者。患者本身必須要同時帶有兩個突變的基因（由父母各得到一個突變基因）才會發病；只要是父母均為帶因者，則每一胎不分性別罹患此症的機率為25%。目前已知的基因缺陷為 NTRK1 gene 位置在第 1 號染色體長臂 (1q23.1) 的地方。

四、臨床症狀：

針對痛覺的刺激與自覺的多發性行為的不同而形成多樣的臨床表徵，包括無汗症、角膜潰瘍，痛覺缺乏，手臂、腿部以及口腔結構損傷的無痛覺症狀，舌頭、嘴唇、牙齦的癩痕，骨頭與關節的慢性感染，骨折，多發性的癩痕，骨髓炎 (Osteomyelitis) 與關節變形，更甚至於會惡化到需要截肢 (Amputation) 的可能。有一些患者會有智能遲緩的情形發生。

患者無法排汗的現象是因為產生反覆性且無法解釋的周期性高燒、呼吸困難以及致命性的高熱症 (Hyperthermia)，尤其是發生在嬰兒與較小的患孩身上。

痛覺的缺乏由於背根神經節 (Dorsal root ganglia) 的缺損所造成，無汗症是因為由交感神經所管控的外分泌腺（汗腺）喪失了交互的作用所導致。

五、診斷：

目前國外已有研究室發展出此症基因突變的分析方法，超過 98% 的此症患者

者被偵測有 NTRK1 基因突變的情形，患者中有超過 50 個是來自於日本、中東、地中海、北歐與美國的非親屬家庭。

六、治療：

牙齒矯正師建議患者應保護牙齒使其不受損傷，所以有些患者會採用護口器 (Mouthguard) 來保護舌頭，將護口器固定於上顎的彈性軟墊，可以將堅硬的牙齒與軟組織分隔；或是充當避震器以分散對硬組織 (牙齒和齒槽骨) 的衝擊。但因有些患者已被留意到在其口腔處產生一些來自於護口器所引起的傷口疼痛。所以建議應改用一些引起創傷較少的護口器來使用，此治療的結果可以大大地減低口腔潰瘍與協助避免咀嚼過度的現象。

參考資料

- OMIM:<http://omim.org/entry/256800>
- Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) in Israeli-Bedouins: genetic heterogeneity, novel mutations in the TRKA/NGF receptor gene, clinical findings, and results of nerve conduction studies. Shatzky S, Moses S, Levy J, Pinsk V, Hershkovitz E, Herzog L, Shorer Z, Luder A, Parvari R. Am J, Med Genet. 2000 Jun 19;92(5):353-60.



18

下視丘功能障礙症候群

Hypothalamic Dysfunction Syndrome

一、病因學：

下視丘位於眼睛後側的腦部，位於視神經交叉 (Optic chiasm) 之後，環繞著第三腦室 (3rd ventricle)；它的體積很小，但卻具有相當重要的功能。下視丘的作用在於協助腦下垂體調控甲狀腺、腎上腺、性腺等內分泌腺體的功能，以調節體重、胃口、體溫、鈉水平衡及情緒，同時與生長、泌乳、生產及睡眠等活動有關，以維持穩定的生理與心理的狀態。

很多原因都可能造成下視丘的功能發生障礙，包括：腦部腫瘤、感染、手術、外傷、營養失調、厭食或暴食，及鐵質的攝取過量等。而兒童最常發生腫瘤的部位為位於腦下垂體漏斗的顱咽瘤 (Craniopharyngiomas)。

此外，下視丘在腹內側核和外側核各具有飽覺中樞和餓覺中樞，因此下視丘功能障礙者，也容易出現食慾及發育上的問題；以普瑞德 - 威利症候群 (Prader-Willi Syndrome; 俗稱小胖威利症) 為例，由於此症患者位於下視丘腦室旁核 (Hypothalamic paraventricular nucleus) 的催產素神經元 (Oxytocin neurones) 顯著的少於一般人；而該神經元被認為與飽食感有關，所以此一神經元的缺陷，容易造成患者出現食慾無法餓足及過胖的問題。

二、診斷：

相關診斷方式依患者不同的臨床表徵及病因而定，患者通常需接受相關攝影

及實驗室檢查，以確定其病灶及受影響的相關內分泌激素的數值。

(一) 攝影檢查

可接受腦部斷層或核磁共振等檢查。

(二) 實驗室檢查

可抽血檢測包括：甲狀腺素、泌乳激素、可體松、雌性素、黃體素及生長激素等荷爾蒙的數值。此外可接受相關的特殊檢查如：先接受相關激素的注射，接下來在不同的時間點抽血進行檢測，以了解該激素的反應或代謝的情形。

若因腫瘤造成視力的問題，可接受視力的視野檢查 (Visual field exam)，以了解患者視力缺損的程度。

三、臨床表徵：

因病因的不同，患者可能出現相異的症狀，但一般來說，下視丘功能障礙常導致相關激素的功能不足，若發生在兒童，可能因此造成生長發育上的問題，如：生長過高、過矮、過胖或過瘦等情形都可能發生。

若為頭部腫瘤所致，則可能出現頭痛、視力喪失等症狀。此外，患者也可能因此產生對冷熱溫度的感覺異常、過度攝食及情緒障礙等問題。

四、治療：

治療方式因症狀的不同而異；若為腫瘤需視嚴重度接受手術或放射線治療，並補充不足的相關激素。

下視丘功能障礙症候群 *Hypothalamic Dysfunction Syndrome*

五、預後：

視病因而定，多數下視丘障礙的問題都能得到不錯的治療。若因腦部的腫瘤或感染所引起的下視丘功能障礙，通常在獲得治療與控制後即能改善。

當下視丘功能障礙導致相關激素過度分泌或分泌不足時，則需以手術或予以藥物抑制或補充；以普瑞德 - 威利症候群來說，目前認為可使用生長激素，來改善患者肌肉張力不足及身體脂肪分佈等問題；然而激素的補充對此症患者而言，並不能改善所有生長發育上的問題，更無法矯正食慾，長期來說，此症患者還是需接受相關的早期療育及適當的教養方式，以獲得較佳的生活品質。

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

19

Miller-Dieker 症候群

Miller-Dieker Syndrome

一、病因學：

Miller-Dieker 症候群是一種腦迴發育不全之遺傳疾病，主要為第 17 號染色體上短臂小片段缺失所致，罹患率約為 11.7/1,000,000。此疾病主要症狀為典型平腦畸形，同時伴隨特殊的面部特徵。其腦迴發育不全導致發育遲緩，使患童大多無法自行坐或站立，另有智能發展障礙以及癲癇等問題。

二、臨床表徵：

在胎兒時期可能有羊水過多、胎動少以及子宮內發育遲緩等現象。其他主要症狀有：

- (一) **腦部**：腦迴發育不全、腦表面平滑及胼胝體發育不全。患童自出生至 6 個月內便可能有癲癇的症狀，通常以小兒痙攣為主。
- (二) **頭**：小腦、高前額、兩側顳骨凹陷、哭泣時前額有垂直的皺紋，下頷小。
- (三) **耳朵**：低位耳、耳朵發育異常。
- (四) **眼睛**：白內障、虹膜發育異常、眼距寬、輕微眼瞼下垂、內眥贅皮。
- (五) **鼻子**：鼻樑短、朝天鼻。
- (六) **口腔**：上嘴唇薄、乳牙發育慢、嘴角下垂。
- (七) **肌肉**：早期肌肉張力低，但後來會呈現肌肉緊張甚至角弓反張等。其他也可能出現四肢攣縮與手指彎斜。

- (八) **心臟**：法洛氏四重症 (Tetralogy of Fallot)、心室中隔缺損。
- (九) **生長發育**：嚴重的生長遲緩以及動作、語言及智能發育遲緩。發展里程碑通常停留在 3 ~ 6 個月的階段，無法獨立坐或行走。
- (十) **餵食與吞嚥困難**：導致體重不足、生長遲緩。
- (十一) **其他症狀**：隱瞞、腎臟發育不良、薦部小凹陷。

三、診斷：

此疾病在胎兒時期即可以超音波診斷平腦的現象，另外，電腦斷層攝影 (CT) 以及核磁共振造影 (MRI) 亦為診斷腦迴發育不全的主要檢查。而近期所發展出的螢光原位雜交法 (Fluorescent in Situ Hybridization、簡稱 FISH) 或是基因晶片 (array comparative genomic hybridization; aCGH) 用來偵測患者第 17 號染色體上 LIS1 及鄰近區域的缺失，可提升疾病診斷的準確性。

四、治療：

以症狀治療為主，主要以癲癇控制及營養照顧為目標。

- (一) **癲癇控制**：患童一般以小兒痙攣呈現癲癇的症狀，隨著時間而發展成不同類型的癲癇，家長們必須特別注意癲癇的變化，並配合醫師的指示使用治療癲癇之藥物。除使用藥物治療外，近年來，生酮飲食亦為控制癲癇的方

認識 罕見疾病（一）

法之一。生酮飲食乃是藉由大量脂肪的攝取（並嚴格控制醣類攝取），藉以改善癲癇患童的過度興奮及不安。然而使用生酮飲食治療，必須密切地與專業醫師及營養師配合，以擬定最適合患童的飲食計劃。

- （二）**營養照顧：**患童大多會有飲食困難的問題，應避免患童噎到所引起的吸入性肺炎，同時要避免胃液的回流，有一些藥物可改善此現象，如 Reglan 或 Bethanecol 等。增加食物熱量的攝取可改善患童的體重增加不足，家長必須配合營養師及醫師建議，耐心地逐步調整患童的熱量攝取。亦可配合職能治療師的建議，利用輔具調整進食的姿勢及食器等等。如果經由以上方法，患童之營養狀況仍未獲得改善，可考慮鼻胃管或胃造口手術，以提升患童的營養攝取。

一、病因學：

此症是一遺傳性神經退化性疾病且為溶小體的儲積症，特徵為漸進性的心智與運動知能上的惡化癱瘓與早期死亡。視覺喪失為所有類型當中的主要特徵，其他症狀則會隨著不同類型與發病年齡而有不同的臨床表現。

此症的徵候與人體組織中一種逐漸累積的物質，稱之為脂色素 (Lipopigment) 有相關，脂色素是由脂肪與蛋白質所組成，此成分在紫外線光學顯微鏡底下觀察會呈現黃綠色，所以被稱之為「脂色素」。脂色素存在於腦部、眼睛、皮膚、肌肉及眾多的組織細胞中。且此物質可沉澱並附著於細胞上呈現出特殊的形狀；半月型 (Half-moons)、曲線型 (Curvilinear bodies)，有些則會出現指紋型 (Fingerprints)。醫師可依據患者皮膚檢體上的沉澱物質去進行此症的診斷。

此症的致命原因是因為有特殊神經元的存在 (有特殊的細胞被發現存在於腦中、視網膜、中樞神經系統內)，但真正的致死原因至今仍不甚清楚。

二、發生率：

約為 1/25,000 的盛行率，在各個國家的發生率不盡相同，在出生新生兒中約為 0.1/100,000 ~ 7/100,000。

文獻上報告約有一半的嬰兒型患者是在芬蘭被診斷，發生率是 1/20,000。典型晚發型的嬰兒的發生率則為在出生新生兒中約為每 0.36/100,000 ~

認識 罕見疾病 (一)

0.46/100,000。至於青春型患者的發生率在不同國家也有不同的比率，冰島的發生率在出生新生兒中約為每 7/100,000；西德則為在出生新生兒中約為每 0.71/100,000。

三、遺傳模式：

絕大部份患者為體染色體隱性遺傳，父母親雙方各帶有一此一缺陷基因，不分性別，每一胎皆有 25% 機率可遺傳此症。成人型的患者遺傳模式，則可為體染色體顯性遺傳或是體染色體隱性遺傳模式。

臨床類型	發病比例	缺陷基因	發病年齡	表現症狀
先天型	較少	CTSD	出生前或出生時	癲癇及小頭畸形
嬰兒型 (INCL)	主要	PPT1	6 ~ 24 個月	認知 / 動作功能降低，視覺喪失，癲癇
	罕見	KCTD7		

神經元蠟樣脂褐質儲積症 *Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (NCLs)*

臨床類型		發病比例	缺陷基因	發病年齡	表現症狀
嬰兒晚期型 (LINCL)	典型	主要	TPP1	2 ~ 4 歲	癲癇、認知／動作功能降低、視覺喪失
	其他型	芬蘭變異型	CLN5	4 ~ 7 歲	認知／動作功能降低、癲癇、視覺喪失
		吉卜賽／印度變異型	CLN6	18 個月 ~ 8 歲	
		較少	MFSD8		
		土耳其變異型	CLN8	3 ~ 7.5 歲	動作功能降低、癲癇、視覺喪失
		罕見	CTSD		
		較少	PPT1		
青春型 (JNCL)	典型	主要	CLN3	4 ~ 10 歲	視覺喪失、癲癇、認知／動作功能降低、神經精神障礙
	其他型	較少	PPT1		
		罕見	TPP1		
		罕見	CLN9		
		罕見	ATP13A2		

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

臨床類型	發病比例	缺陷基因	發病年齡	表現症狀
北方癲癇型 (NE) (漸進性癲癇伴隨 心智遲緩 EPMR)	主要發生在芬蘭，少部分發生於其他地方	CLN8	5 ~ 10 歲	癲癇、認知功能降低、有可能會有視覺喪失症狀
成人型 (ANCL) (Kufs disease)	罕見	CTSD PPT1 CLN3 CLN5 CLN6 CTSF GRN	15- ~ 50 歲	A 型：認知／動作功能降低、癲癇 B 型：認知／動作功能降低、行為異常
成人型 (ANCL) (Parry disease)， 體染色體顯性 疾病	未知	DNAJC5		

四、臨床表徵：

所有的患者皆有神經退化，認知與運動上功能失調 (失智，共濟失調，不自覺的動作，腦性麻痺)，癲癇，結果導致發展上的失能現象。成人型與北方癲癇型的臨床表現與漸進式的視覺喪失有相關。

嬰兒型的患嬰 (INCL) 出生時為正常，約在 2 歲前會出現視網膜的視覺喪失與癲癇，隨之則會有漸進式的心智遲緩出現，生命期約為 8 ~ 11 歲。嬰兒晚期型 (LINCL) 患孩的症狀通常在 2 ~ 4 歲時發生，通常會有癲癇發作，隨之會有發

神經元蠟樣脂褐質儲積症 *Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (NCLs)*

展遲緩的退化現象，失智共濟失調與椎體外、錐體路徑徵候群，視覺上的損傷會出現在 4～6 歲，並且快速進展直到完全失去視覺，生命期約為 6～30 歲。成人型患者的臨床區分，是以發生於成人時期內的發病時間與眼睛被侵犯的時期來加以分類。

五、診斷：

青年期此症患者，初次的發病症狀經常是喪失視力，所以患者會先接觸到眼科醫師。但有許多其他的眼科疾病也有類似或相同的症狀。因此眼科醫師的專科醫師接觸到可能是此症患者時，必須將患者轉介給神經專科醫師與遺傳專科醫師，以便進行相關檢查，包括：

- (一) 血片或血漿 PPT1 及 TPP1 酵素活性檢測。
- (二) 尿液的生理檢查：在許多患者的尿液中可以偵測到一種特殊化學物質，稱之為 dolichol。
- (三) 皮膚或組織的切片：將切片以電顯觀察，特別是皮膚切片中的汗腺細胞中，可以觀察到典型的脂色素沉澱的特殊圖形。
- (四) 腦波圖檢查 EEG：如果有痙攣症狀時，醫師可以從腦波圖判讀出腦部組織有不正常放電情形。
- (五) 眼科檢查：特殊的眼科檢查，可以看出不同的視力問題。
- (六) 腦部檢查：包括超音波，腦部電腦斷層掃描 (Brain CT) 或是腦部的核磁共振檢查 (MRI)。

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

認識 罕見疾病 (一)

(七) **產前遺傳診斷**：採絨毛膜或羊膜穿刺術分析以獲得胎兒細胞進行酵素活性分析與缺陷基因的分子遺傳學檢測。

六、治療：

在此症中幾乎所有的類型皆有癲癇症狀發生，應可在專科醫師的建議下服用抗癲癇的藥物，來控制癲癇發作的頻率與症狀。且應慎防吸入性肺炎的發生，並注意是否有胃食道逆流的情形。有一些報導指出針對兒童期的患者，服用維生素 C 與 E，且控制攝取維生素 A 的量，可以減緩疾病的進展。目前 CLN2 的酵素治療藥物臨床試驗正在進行中。



21

Wolfram 症候群

Wolfram Syndrome

一、病因學：

屬於一罕見的體染色體隱性遺傳之神經退化性疾病，臨床上的特徵包括尿崩症、糖尿病、視神經萎縮、聽障 (Diabetes insipidus、diabetes mellitus、optic nerve atrophy and deafness，DIDMOAD)。患者通常也會有中樞神經系統、泌尿系統以及內分泌系統之廣泛性變異的異常現象，並伴隨有行為與精神異常的問題，其中 25% 有自殺的傾向。腦幹萎縮與小腦萎縮也曾被報告過。

二、發生率：

臨床上所見案例有家族遺傳性且有近親關係，也有散發性的個案。自 1938 年至今，已有超過 170 個以上的患者被醫學文獻所記載。

三、遺傳模式：

最近已發現大部分與第 4 號染色體上位置為 4p16.1 的 Wolframin (WFS1) 基因突變有關，也有報導指出與第 4 號染色體 4q22-q24 的位置有相關性。近來醫學報導也指出一些患者的致病原因，是由於粒線體缺陷遺傳所致；調查發現在少數的患者身上第 4 號染色體正常，但是粒線體上的 DNA 異常。

四、臨床表徵：

糖尿病是首先被觀察到的特徵 (在 3 ~ 8 歲時出現)，之後接續發生聽障與視覺上的缺損現象。多變的神經學異常現象包括眼球震顫 (Nystagmus)、心智遲緩 (Mental retard-ation)、癲癇 (Seizures)，周邊神經病變、失智，並伴隨有行為與精神異常的問題。

臨床表徵摘要	發生率
0 ~ 9 歲	
糖尿病	100%
視神經萎縮	100%
10 ~ 19 歲	
糖尿病	~ 70%
泌尿道異常	~ 66%
異常的性別發育	低於 50%
聽障	~ 66%
超過 20 歲	
中樞神經系統症狀	
所有年齡層	
心智上的疾病	高於 50%
心臟節律疾病	低於 10%
消化系統症狀	~ 25%

五、診斷：

當發生依賴型之糖尿病與雙側漸進式退化性之視神經萎縮特徵時，可診斷為

Wolfram Syndrome (DIDMOAD)，在患者的兒童期，青春期或是成人早期這兩項特徵可能會同時出現，通常但不是絕對的，糖尿病是最先會被偵測到的特徵。

Medlej 等人曾於 2004 年發表過一份報告指出，在黎巴嫩地區有來自於 17 個家庭中的 31 個患者，此症候群診斷標準為糖尿病與雙側漸進式退化性之視神經萎縮。在患者中發現有 87% 的個案有中樞性尿崩症 (Central diabetes insipidus)，在患者中發現有 64.5% 的個案經聽力檢測被確認有感覺神經性聽障 (Sensorineural deafness) 的情形。

六、治療：

當首次臨床症狀發生後，如果可能的話需避免再發的機率。目前為止並無任何患者被描述只有一種臨床表現，通常會合併多種症狀出現。患者並無漸進式會危及生命的合併症或提早面臨死亡的威脅。

建議必須每年進行中樞性尿崩症檢測，視覺與聽力的評估以及核磁共振的檢查。必要時使用口服的抗生素預防泌尿道感染，膀胱機能失常，並監測是否有呼吸暫停症 (Apnea)。出現糖尿病症狀的患者，應給予患者常規胰島素依賴症狀上的治療。

此症患者需要廣泛且多面性的照護，無論是社會性的，情緒性的與心理上的協助。若有嚴重的視覺失能情形時，建議應需多去適應家庭或學校的環境，以期發展自我的自尊與自信，例如說拓展其在學校的表現。患童的雙親應學習如何建立患童的價值觀且盡力幫忙達成這些目標。

認識 罕見疾病 (一)

參考資料

- Diabetes mellitus and optic atrophy: a study of Wolfram syndrome in the Lebanese population. Medlej R, Wasson J, Baz P, Azar S, Salti I, Loiselet J, Permutt A, Halaby G. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Apr;89(4):1656-61.



22

遺傳性痙攣性下半身麻痺

Hereditary Spastic Paraplegia

一、病因學：

遺傳性痙攣性下半身麻痺 (Hereditary Spastic Paraplegia; HSP) 又可稱為家族性痙攣性下半身麻痺 (Familial Spastic Paraplegias) 或 Strumpell-Lorrain 症候群，此疾病並非單一疾病，而是一群因錐體路徑退化而產生漸進式下半身麻痺的疾病之總稱。致病的主因為皮質脊髓束 (Corticospinal tract) 的退化，使運動神經元發生病變，有時會伴隨著髓鞘減少或消失的症狀，但更進一步的致病機制目前尚未完全釐清，並且會依不同的基因型而有所不同。

二、發生率：

在愛爾蘭島上自體染色體顯性遺傳的 HSP 盛行率佔人口的 1.27/100,000。此為目前確定的盛行率調查報告。

三、遺傳模式：

可能的遺傳方式有：體染色體顯性遺傳、體染色體隱性遺傳或是 X 染色體性聯隱性遺傳等三種。在臨床上的分類方式為：單純的 (Uncomplicated 或是 Nonsyndromic)、複雜的 (Complicated 或是 Syndromic) 以及以遺傳模式的基因來分類，也就是找出染色體上變異的位置或是致病的基因來決定。

因為致病基因在染色體上的位置陸續被發現，所以也陸續以 Spastic gait (SPG) 位置 1 ~ 20 來排定標示。

四、臨床表徵：

Hereditary Spastic Paraplegia(HSP) 是以不知不覺中逐漸進展的下肢無力與痲痺為特徵的一種疾病，若是神經學的損傷只侷限在下肢，而且發展出：

- (一) 下肢因痲痺而無力。
- (二) 因肌肉張力低下所造成的膀胱無力。
- (三) 下肢的震顫感覺；以及偶而會連同位置感覺；出現稍微減少的現象。

以上的 HSP 病症歸類為「單純的」或是「純粹的」HSP。

而當表現的症狀伴隨涉入在其他的系統或是有其他神經學的發現，例如：痙攣、失智、神經原性肌萎縮 (Amyotrophy)、錐體外路徑混亂、周邊神經元病變、或是出現其他疾病 (如糖尿病) 時，便被歸類為「複雜的」HSP。

五、診斷：

單純 HSP 的診斷是建立在當患者有不知不覺中漸進的雙下肢無力和髂腰肌 (Iliopsoas=Musculus iliopsoas)，腿後肌 (Hamstring) 及脛骨的前面 (Tibialis anterior) 部位呈現肌肉張力全面增加的症狀；而下肢的過度反射和伸肌的蹠向反應，通常伴隨著遠端下肢輕微的震顫感覺損傷，以及有相似患者的家族病史。

遺傳性痙攣性下半身麻痺 *Hereditary Spastic Paraplegia*

腦部和脊髓的 MRI 通常是正常的。大部分的 HSP 患者是以排除的方式診斷出來的，鑑別診斷的疾病包括：多發性硬化症、涉及脊髓的結構異常、維生素 B12 不足、腎上腺白質退化症 (Adrenomyeloneuropathy) 和其他的腦白質營養不良 (Leukodystrophies)、以及對多巴胺有反應的肌緊張異常 (Dopa-responsive dystonia)。基因突變的分子遺傳檢驗包括了有：PLP1 基因 (與 X-linked complicated HSP/ SPG2 有關)、L1CAM 基因、SPG3A 基因、SPG4 基因、NIPA1 基因、SPG7 基因、HSPD1 基因，以及 SPG20 基因等，這些基因能在少數可作為臨床依據的實驗室中執行檢測。

遺傳的模式通常由家族圖譜來鑑定，只有少數是以分子遺傳檢驗來測定。

產前遺傳診斷是可行的，但只針對診斷為 PLP1 基因突變並伴隨有 SPG2 蛋白變異的家族成員、診斷為 SPG7 基因突變並伴隨有 SPG7 蛋白變異的家族成員、以及診斷為 L1CAM 基因突變並伴隨有 SPG1 蛋白變異的家族成員。在美國，一些因 Spastin 蛋白變異的 HSP，如：SPG3A，NIPA1 或是 SPG20 等基因的變異，其家族成員的產前遺傳診斷現今依舊是不可行的。

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

表一、遺傳性痙攣性下半身麻痺體染色體顯性遺傳基因

基因名 / 基因位置名 (染色體位置)	蛋白質	臨床表徵
ATL1 /SPG3A	Atlastin-1	單純性遺傳性痙攣性下半身麻痺 <ul style="list-style-type: none"> • 典型發病時間：兒童期（可能為非漸進性疾病）；或青春期末至成年期（具潛伏漸進性） • 曾報導不具有外顯性 • 此基因曾被報導為新的導致雙邊麻痺型腦性麻痺的突變基因
SPAST /SPG4	Spastin	單純性遺傳性痙攣性下半身麻痺；為最常導致體染色體顯性遺傳性痙攣性下半身麻痺的原因（~ 40%） <ul style="list-style-type: none"> • 發病時間：嬰兒期至老年 • 可能會產生晚發性認知障礙
NIPA1 / SPG6	於非印痕小胖威利症候群 / 天使症候群蛋白質 1 區域（鎂運輸蛋白 NIPA1）	單純性遺傳性痙攣性下半身麻痺 <ul style="list-style-type: none"> • 疾病於青春期末、或成年早期發生、為緩慢漸進性疾病 • 患者非常罕見，會併發癲癇或各週邊神經病變；目前發現 1 位肌萎縮性脊髓側索硬化症（ALS）具有此臨床表徵
KIAA0196 /SPG8	KIAA0196（WASH complex subunit strumpellin）	單純性遺傳性痙攣性下半身麻痺
SPG9 (10q23.3-q24.1)	未知	複雜性遺傳性痙攣性下半身麻痺 <ul style="list-style-type: none"> • 白內障、胃食道逆流、運動神經元病變

遺傳性痙攣性下半身麻痺 *Hereditary Spastic Paraplegia*

基因名 / 基因位置名 (染色體位置)	蛋白質	臨床表徵
KIF5A / SPG10	Kinesin heavy chain isoform 5A	單純性遺傳性痙攣性下半身麻痺或伴隨遠端肌肉萎縮
RTN2 / SPG12	Reticulon-2	單純性遺傳性痙攣性下半身麻痺
HSPD1 / SPG13	Chaperonin 60 (heat shock protein 60、HSP60)	單純性遺傳性痙攣性下半身麻痺： •發病時間：青少年～成年期
BSCL2 / SPG17	BSCL2 (seipin)	複雜性遺傳性痙攣性下半身麻痺： •手部肌肉萎縮 (西弗氏症)
SPG19 (9q)	未知	單純性遺傳性痙攣性下半身麻痺
SPG29 (1p31.1-21.1)	未知	複雜性遺傳性痙攣性下半身麻痺 聽力障礙；由於橫膈膜疝氣導致之持續性嘔吐 (遺傳性)
REEP1 / SPG31	Receptor expression-enhancing protein 1	單純性遺傳性痙攣性下半身麻痺或與週邊神經病變有關
ZFYVE27 / SPG33	Protrudin	單純性遺傳性痙攣性下半身麻痺
SPG36 (12q23-q24)	未知	•發病年齡：14～28歲之間 •運動感覺神經病變
SPG37 (8p21.1-q13.3)	未知	單純性遺傳性痙攣性下半身麻痺

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

基因名 / 基因位置名 (染色體位置)	蛋白質	臨床表徵
SPG38 (4p16-p15)	未知	此突變於一家族內的五位成員中被發現 <ul style="list-style-type: none"> • 發病年齡 16 ~ 21 歲 • 手內部肌肉萎縮 (發現一位 58 歲具有此項表徵之嚴重個案)
SPG40 (基因位置未知)	未知	單純性遺傳性痙攣性下半身麻痺 <ul style="list-style-type: none"> • 發病年齡 >35 歲 • 已排除已知體染色體顯性遺傳性痙攣性下半身麻痺之基因位置
SPG41 (11p14.1-p11.2)	未知	於一華裔家族中發現此突變 <ul style="list-style-type: none"> • 發病時間：青春期中 • 手內部肌肉些微虛弱
SLC33A1 / SPG42	乙醯基輔酶 A 運輸蛋白 (Acetyl-coenzyme A transporter)	於一家族中的發現此單純性遺傳性痙攣性下半身麻痺 <ul style="list-style-type: none"> • 發病年齡：4 ~ 40 歲 • 發現一不完整外顯性個案

遺傳性痙攣性下半身麻痺 *Hereditary Spastic Paraplegia*

表二、遺傳性痙攣性下半身麻痺體染色體隱性遺傳基因

基因名 / 基因位置名 (染色體位置)	蛋白質	臨床表徵
CYP7B1 / SPG5A	CYP7B1 protein	單純性遺傳性痙攣性下半身麻痺； 或併發： •軸突性神經病變 •遠端或一般性的肌肉萎縮 •核磁共振發現白質異常
SPG7 / SPG7	Paraplegin	單純性遺傳性痙攣性下半身麻痺； 或多重併發： •骨骼肌組織切片發現粒腺體異常 •構音不良、吞咽困難、視神經盤蒼白、軸突性神經病變、血管損害、於腦部核磁共振成象發現小腦或大腦萎縮
SPG11 / SPG11	Spatacin	能解釋 50% 單純性體染色體隱性 疾病；或併發： •薄的胼胝體、智能障礙、上肢虛弱、構音不良、眼球震顫 •凱林氏症（兒童時期發病、漸進性痙攣性麻痺伴隨色素性視網膜病變、智能障礙、構音不良、失智症、及遠端肌肉萎縮） •青少年期、緩慢漸進性肌肉萎縮性脊髓側索硬化症
SPG14 (3q27-q28)	未知	具血緣關係的一義大利家族內的三位成員中發現此複雜性遺傳性痙攣性下半身麻痺 •發病年齡：~ 30 歲 •智能障礙與遠端動作神經病變（腓腸神經組織正常）

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

基因名 / 基因位置名 (染色體位置)	蛋白質	臨床表徵
ZFYVE26 / SPG15	Zinc finger FYVE domain-containing protein 26	複雜性遺傳性痙攣性下半身麻痺 •包含各種不同症狀：色素性黃斑病變、遠端肌肉萎縮、構音不良、智能障礙、及更進一步的智力衰退 (Kjellin syndrome)
ERLIN2 / SPG18	Erlin-2	於兩個家族內發現此複雜性遺傳性痙攣性下半身麻痺 •智能障礙及薄的胼胝體 •青少年型原發性側索硬化患者也發現具有 Erlin-2 突變
SPG20 / SPG20	Spartin	複雜性遺傳性痙攣性下半身麻痺 •遠端肌肉萎縮 (Troyer syndrome)
SPG21 / SPG21	Maspardin	複雜性遺傳性痙攣性下半身麻痺 •失智症、小腦及錐體外症候群、薄的胼胝體、及白質異常 (Mast syndrome)
SPG23 (1q24-q32)	未知	複雜性遺傳性痙攣性下半身麻痺 •發病時間：兒童期 •皮膚色素異常 (白斑病)、少年白、面特別表徵；Lison syndrome
SPG24 (13q14)	未知	複雜性遺傳性痙攣性下半身麻痺 •發病時間：兒童期 •各種併發症：痙攣性構語障礙及延隨症狀

遺傳性痙攣性下半身麻痺 *Hereditary Spastic Paraplegia*

基因名 / 基因位置名 (染色體位置)	蛋白質	臨床表徵
SPG25 (6q23-q24.1)	未知	<p>一義大利家族內的 4 位成員中發現此突變</p> <ul style="list-style-type: none"> • 發病年齡：成人 (30 ~ 46 歲) • 椎間盤突出及痙攣性截癱所引起的背及頸部疼痛 (手術可改善椎間盤突出所引發的疼痛及痙攣性截癱症狀) • 其他：週邊性神經病變
SPG26 (12p11.1-q14)	未知	<p>於貝多因人家族裡的五位成員中發現了此複雜性遺傳性痙攣性下半身麻痺</p> <ul style="list-style-type: none"> • 發病年齡：兒童期 (7 ~ 8 歲) • 漸進性痙攣性截癱伴隨構音不全及上下肢遠端肌肉萎縮 • 神經傳導研究正常 • 輕微的智能障礙，正常的核磁共振影像
SPG27 (10q22.1-q24.1)	未知	<p>於一家族內的 7 位成員中發現此單純性的遺傳性痙攣性下半身麻痺</p> <ul style="list-style-type: none"> • 發病年齡：成年 (25 ~ 45 歲) • 於另一家族內發現有三位成員患有複雜性的遺傳性痙攣性下半身麻痺 • 發病時間：兒童期 • 運動失調、構音不良；智能障礙、感覺運動神經病變、面部畸形、及身材矮小

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

基因名 / 基因位置名 (染色體位置)	蛋白質	臨床表徵
DDHD1 / SPG28 (14q21.3-q22.3)	DDHD1	單純性及複雜性的遺傳性痙攣性下半身麻痺 <ul style="list-style-type: none"> •發病時間：嬰兒期、兒童期或青少年期 •各症狀：軸突性神經病變、遠端感覺喪失，小腦及眼球運動障礙
KIF1A / SPG3	KIF1A	複雜性的遺傳性痙攣性下半身麻痺 <ul style="list-style-type: none"> •遠端肌肉萎縮、跳躍的眼追蹤現象 (Saccadic ocular pursuit)、週邊神經病變、輕微的小腦徵象
SPG32 (14q12-q21)	未知	輕微的智能障礙、腦幹型書寫困難 (Brain stem dysraphia)、臨床上無症狀的小腦萎縮
FA2H / SPG35	Fatty acid 2-hydroxylase	阿爾巴尼亞及巴基斯坦家族中發現單純性遺傳性痙攣性下半身麻痺 <ul style="list-style-type: none"> •發病時間：兒童期 (6 ~ 11 歲) •錐體外系功能特徵 (Extrapyramidal features)、漸進性構音不良、失智症、癲癇 •腦白質異常及腦部鐵質的堆機
PNPLA6 / SPG39	Neuropathy target esterase (NTE)	複雜性遺傳性痙攣性下半身麻痺 <ul style="list-style-type: none"> •遠端上下肢肌肉萎縮
C19orf12 / SPG43	C19orf12	馬里人有兩位姐妹 <ul style="list-style-type: none"> •發病時間：7 ~ 12 歲 •漸進性痙攣性下半身麻痺伴隨手部內側肌肉萎縮；其中一位患者具有構音不良的症狀

遺傳性痙攣性下半身麻痺 *Hereditary Spastic Paraplegia*

基因名 / 基因位置名 (染色體位置)	蛋白質	臨床表徵
GJC2 / SPG44	Gap junction protein GJA12/ GJC2、also known as connexin 47 (Cx47)	<p>複雜性遺傳性痙攣性下半身麻痺</p> <ul style="list-style-type: none"> • 發病時間：10 ~ 20 歲 • 輕微的認知障礙，緩慢漸進性痙攣性下半身麻痺，構音不良，及影響上肢動作 • 核磁共振成像及磁共振波譜分析結果一致皆顯示髓鞘發育不良腦白質病變 • 與造成 Pelizeaus-Merzbacher-like disease (PMLD)，早發型髓鞘形成不良性疾伴隨眼球震顫、心智遲緩、漸進性麻痺性共濟失調等位基因位置有關 • 由於 GJA/GJC2 造成 Ile33Met 變化所導致
SPG45 (10q24.3-q25.1)	未知	<p>一土耳其家族內的 5 位成員中，發現此突變所導致的複雜性遺傳性痙攣性下半身麻痺</p> <ul style="list-style-type: none"> • 發病年齡：<1 歲 • 智能障礙、下肢僵直及攣縮 • 其中一位個案有發現視神經萎縮的現象 • 其中兩個案具有鐘擺式眼震現象 • 其中一個案具有正常的核磁共振成像
GBA2 / SPG46	Non-lysosomal glucosylceramidase	失智症、先天性白內障、共濟失調、薄的胼胝體

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

基因名 / 基因位置名 (染色體位置)	蛋白質	臨床表徵
AP4B1 / SPG47	AP-4 complex subunit beta-1	<p>於阿拉伯裔家族裡有發現了兩個兄弟姐妹患有此突變之複雜性遺傳性痙攣性下半身麻痺</p> <ul style="list-style-type: none"> • 發病時間：兒童期早期 • 具有緩慢漸進性痙攣性下肢無力、智能障礙及癲癇症狀 • 其中一位患者具有腦室過大的症狀；另一位患者則發現有薄的胼胝體及室周腦白質異常
AP5Z1 / SPG48	AP-5 complex subunit zeta-1	<p>在兩兄弟姐妹中發現了具此同合子突變所引發之單純性遺傳性痙攣性下半身麻痺</p> <ul style="list-style-type: none"> • 發病年齡：60 歲 <p>發現一位異合子突變痙攣性下半身麻痺患者，顯著的屬於偶發型個案</p> <p>166 位沒有關聯性之痙攣性下半身麻痺患者針對 KIAA0415 作分析，發現有 38 位屬於體染色體隱性遺傳、64 位屬於體染色體顯性遺傳及 64 位明顯偶發性個案</p>

遺傳性痙攣性下半身麻痺 *Hereditary Spastic Paraplegia*

基因名 / 基因位置名 (染色體位置)	蛋白質	臨床表徵
TECPR2 / SPG49	Tectonin beta-propeller repeat-containing protein 2	<p>在 3 個沒有相關聯之猶太裔家族裡發現 5 位具有此突變之複雜性遺傳性痙攣性下半身麻痺患者</p> <ul style="list-style-type: none"> • 發病時間：嬰兒期 • 張力低下、發展遲緩伴隨嚴重的能障礙及畸形特徵（身材短小、布蘭蒂小頭畸形症 brady-microcephaly、口部、面部、牙齒及頸背異常） • 於兒童期發現具麻痺、共濟失調及僵直步伐 • 其他症狀：胃食道逆流、復發性窒息、輕微的畸形特徵 • 其中兩位患者具有癲癇的症狀 • 其中兩位患者於核磁共振成像中發現具薄的胼胝體及小腦萎縮
AP4M1 / SPG50	AP-4 complex subunit mu-1	<p>於有血緣關係的摩洛哥家族裡發現 5 位具此突變疾病之成員</p> <ul style="list-style-type: none"> • 發病時間：嬰兒期 • 非漸進性痙攣性四肢麻痺合併嚴重的認知障礙 • 患者可能會有各不同之併發症包括：adducted thumbs • 腦室過大，白質異常並於神經影像學中發現不同的腦萎縮症狀 • 神經軸突異常、神經膠質瘤病，在死後解剖中發現患者的髓磷脂較少

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

基因名 / 基因位置名 (染色體位置)	蛋白質	臨床表徵
AP4E1 / SPG51	AP-4 complex subunit epsilon-1	<p>在敘利亞具有血緣關係的家族及巴勒斯坦約旦具有血緣關係的家族內個別發現了兩位兄弟姐妹屬於複雜性遺傳性痙攣性下半身麻痺患者</p> <ul style="list-style-type: none"> • 小頭畸形症、肌張力低下、心智動作遲緩、痙攣性四肢麻痺、顯著的認知障礙伴隨著嚴重的語言障礙及臉部畸形；腦部核磁共振成像發現萎縮及白質散失 • 患者可能會有各種不同之併發症包括：癲癇
AP4S1 / SPG52	AP-4 complex subunit sigma-1	<p>一敘利亞家族裡有 5 位成員發現具此突變基因</p> <ul style="list-style-type: none"> • 新生兒張力減退及具嚴重認知障礙 • 漸進性兒童早發型痙攣性下半身麻痺、小頭畸形症、身材矮小、面部畸形
VPS37A / SPG53	Vacuolar protein sorting-associated protein 37A	<p>在兩個阿拉伯回教家族裡共發現 9 位複雜性遺傳性痙攣性下半身麻痺患者</p> <ul style="list-style-type: none"> • 發展遲緩、漸進性下肢痙攣及後續漸進性影響上肢活動；骨骼異常（駝背及雞胸）；輕微至中度的智能障礙；毛髮過多及震動感覺受損

遺傳性痙攣性下半身麻痺 *Hereditary Spastic Paraplegia*

基因名 / 基因位置名 (染色體位置)	蛋白質	臨床表徵
DDHD2 / SPG54	DDHD2	<p>4 個無關聯性的家族裡發現因此基因突變所引發之複雜性遺傳性痙攣性下半身麻痺患者</p> <ul style="list-style-type: none"> • 發病年齡：<2 歲 • 心智動作遲緩、認知障礙、漸進性痙攣（導致腳攣縮）、薄的胼胝體及室周白質異常 • 患者可能會有各不同之併發症包括：構音不良、吞嚥困難、斜視、視神經發育不全
CYP2U1 / SPG56	Cytochrome P450 2U1	<p>於 5 個沒有關聯性的家族裡發現此突變所引發之複雜性遺傳性痙攣性下半身麻痺</p> <ul style="list-style-type: none"> • 發病時間：早期兒童期 • 患者可能會有各不同之併發症包括：影響上肢行為、上肢張力不全、認知障礙、薄的胼胝體、腦白質異常、軸突神經病變、基底節鈣化
GAD1 / (no SPG designation)	Glutamate decarboxylase 1	<p>在一巴基斯坦家族裡的四個兄弟姊妹中發現此突變</p> <ul style="list-style-type: none"> • 痙攣性腦性麻痺及中度至重度智能障礙
SPOAN syndrome (11q13)	未知	<p>複雜性遺傳性痙攣性下半身麻痺：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 與視神經萎縮及神經病變有關之痙攣性下半身麻痺
5p15.31-14.1 (no SPG designation)	Epsilon subunit of the cytosolic chaperonin-containing t-complex peptide-1 (Cct5)	<p>與致殘性感覺神經病變有關之複雜性遺傳性痙攣性下半身麻痺</p>

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

認識 罕見疾病 (一)

表三、遺傳性痙攣性下半身麻痺性聯遺傳基因

基因名 / 基因位置名 (染色體位置)	蛋白質	臨床表徵
L1CAM /SPG1	Neural cell adhesion molecule L1	複雜性遺傳性痙攣性下半身麻痺 • 智能障礙 • 患者可能會有各不同之併發症包括： 腦水腫、失語症及 Adducted thumbs
PLP1 / SPG2	Myelin proteolipid protein	複雜性痙攣性下半身麻痺 • 患者可能會有各不同之併發症包括： 核磁共振成像顯示患者中樞神經系統 白質異常；周邊神經異常
SPG16 (Xq11.2)	未知	單純性遺傳性痙攣性下半身麻痺或複 雜性痙攣性下半身麻痺： • 運動性失語症、視覺能力下降、眼球 震顫、輕微的智能障礙、腸與膀胱失 能現象
SLC16A2 / SPG22	Monocarboxylate transport 8	複雜性遺傳性痙攣性下半身麻痺 (Allan-Herndon-Dudley syndrome) • 發病時間：先天性 • 嬰兒期時頸部肌肉張力低下、智能障 礙、構音不良、共濟失調、痙攣性下 半身麻痺、臉部表情異常
SPG34 (Xq24-q25)	未知	單純性遺傳性痙攣性下半身麻痺 • 發病年齡：12 ~ 25 歲

遺傳性痙攣性下半身麻痺 *Hereditary Spastic Paraplegia*

表四、遺傳性痙攣性下半身麻痺母系粒腺體遺傳基因

基因名 / 基因位置名 (染色體位置)	蛋白質	臨床表徵
No SPG designation	粒腺體 ATP6 基因	漸進性痙攣性下半身麻痺 • 發病時間：成年期 • 輕微到嚴重症狀 • 罹患此病患者可能會有不同的表徵包括了：軸突神經病變、晚發型失智症及心肌病變

六、治療：

對於目前已知的 HSP 並沒有治癒的方式或是特定可以用來治療的藥物。一些伸展肌肉的物理治療方式，對於延緩肌肉攣縮是有幫助的。而職能治療與協助行走的輔具也經常地被使用。減少抽筋和肌肉緊繃的藥物，包括：Benzodiazepines、baclofen、Tizanidine 以及 Dantrolene 也都曾被使用。Intrathecal baclofen 有時也會使用在較嚴重的病患身上。而注射 Botox 也曾被用來減緩肌肉緊繃。

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章



23

Joubert 氏症候群（家族性小腦蚓部發育不全）

Joubert Syndrome

一、病因學：

1969 年 Marie Joubert 對於此疾病有詳細的描述，發現 4 個兄弟姐妹，出現相似的異常症狀：如呼吸異常、眼球震顫、發展遲緩及運動失調等；腦部 X 光片發現連接左右小腦兩個半球處的小腦蚓部 (Cerebellar Vermis) 缺乏或形成不完整。Joubert 氏症候群又可稱為 Joubert-Bolthausen 氏症候群。

由於小腦蚓部的發育不全或缺失，以致影響患者的活動平衡及協調。又因腦幹發育不良，使得患者在兒童早期即出現異常的急促呼吸，其他症狀包括：眼球震顫、心理缺陷、臉孔、手和腳較小的先天缺陷。

二、發生率：

在美國的發生率為 1/100,000，全世界目前已被發現的個案數已超過 200 位。在這些個案的男女比率為 2 : 1。

三、遺傳模式：

此症為體染色體隱性遺傳，意指當父母雙方各帶有一條缺陷基因的染色體時，其每一個小孩不分性別將有 25% 的機率罹病。

Joubert 氏症候群（家族性小腦蚓部發育不全） *Joubert Syndrome*

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

目前在約 50%Joubert 氏症及相關疾病症候群的患者中發現了 19 個異常的基因，包括了：NPHP1、CEP290、TMEM67(MKS3)、RPGRIP1L、CC2D2A、ARL13B、INPP5E、OFD1、TMEM216、KIF7、TCTN2、TMEM237、CEP41、TMEM138、C5orf42、TMEM231、及 TCTN3。目前相關基因檢測訊息，可參考本文第五部份「診斷」的列表。目前已知的基因位置為第 9 號染色體 (9q34.3；JBTS1)、第 11 號染色體 (11p12-q13.3；JBTS2) 及第 6 號染色體 (6q23；JBTS3)，其中 AHI1、NPHP1 及 CEP290 基因已確定與此疾病有關。

四、臨床表徵：

大部分的患者於幼年和孩童期發病，普遍的特徵包括：運動失調（肌肉控制不佳）、不規律的呼吸型態、睡眠呼吸停止、反常的眼睛及舌頭運動和肌張力過弱。其它症狀如：多指（趾）、唇裂或顎裂、舌頭軟組織腫瘤、癲癇、先天性心臟缺損、肝臟異常等。

各系統的症狀如下：

- （一）**眼睛**：眼球震顫、視網膜或虹膜發育不良而影響視覺。
- （二）**嘴和舌頭結構**：舌頭腫瘤和突出。

- （三）**手和腳**：多指（趾）症。
- （四）**肌肉**：肌肉張力不佳，尤其是在嬰兒期。
- （五）**胃腸道系統**：部分個案會有十二指腸閉鎖或纖維化的症狀。
- （六）**腎臟**：腎臟囊腫。
- （七）**生長和發展**：患者的行為、語言、動作及一般的發展都嚴重落後，約有 75% 的患童學會坐著與 50% 學會走路，但他們的個性是友善的、容易教導及可融入社會。
- （八）**呼吸**：約 50 ~ 75% 患者會有散發性的呼吸過度及呼吸暫停，此現象大都發生於新生期至嬰兒期。
- （九）**智能**：大部分患者會有輕至中度的智能障礙及學習障礙，但仍有少數患者其智能、學習能力未受影響。

五、診斷：

- （一）核磁共振攝影 (MRI) 檢查發現小腦的蚓部或中線 (Midline of the cerebellum) 形成不完全，通常腦幹的影像會猶如臼齒 (Molar tooth sign)。
- （二）在嬰兒時期或新生兒時出現肌肉無力及發展遲緩（18 個月大時應會走路，但到 4 歲時才學會）的症狀。
- （三）不規則的呼吸及眼球震顫。
- （四）產前診斷：若有家族史，可於懷孕 20 週後，使用高解析度的超音波加以掃描及了解。

Joubert 氏症候群（家族性小腦蚓部發育不全） Joubert Syndrome

Joubert 氏症及相關疾病症候群分子遺傳檢測概要

基因	由於此基因突變導致 Joubert 氏症的比例	檢測方法	變化偵測
AHI1	~ 7% ~ 10%	序列分析	序列變異
		複製／缺失分析	外顯子、複合外顯子或全基因缺失
ARL13B	<1%	序列分析	序列變異
		複製／缺失分析	外顯子、複合外顯子或全基因缺失
C5orf42	未知	序列分析	序列變異
		複製／缺失分析	外顯子、複合外顯子或全基因缺失
CC2D2A	~ 10%	序列分析	序列變異
		複製／缺失分析	外顯子、複合外顯子或全基因缺失
CEP41	<1%	序列分析	序列變異
		複製／缺失分析	外顯子、複合外顯子或全基因缺失
CEP290	~ 10%	序列分析	序列變異
		複製／缺失分析	外顯子、複合外顯子或全基因缺失
INPP5E	未知	序列分析	序列變異
		複製／缺失分析	外顯子、複合外顯子或全基因缺失
KIF7	未知	序列分析	序列變異
		複製／缺失分析	外顯子、複合外顯子或全基因缺失

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章

基因	由於此基因突變導致 oubert 氏症的比例	檢測方法	變化偵測
NPHP1	~ 1% ~ 2%	目標突變分析	通常約有 290 kb 缺失
		複製／缺失分析	通常約有 290 kb 缺失，加上其他的外顯子、複合外顯子或全基因缺失
		序列分析	序列變異
OFD1	罕見， 屬性聯遺傳	序列分析	序列變異
		複製／缺失分析	外顯子、複合外顯子或全基因缺失
RPGRIPL	2% ~ 4%	序列分析	序列變異
		複製／缺失分析	外顯子、複合外顯子或全基因缺失
TCTN1	未知	序列分析	序列變異
TCTN2	未知	序列分析	序列變異
TCTN3	未知	序列分析	序列變異
TMEM67	~ 10%	序列分析	序列變異
		複製／缺失分析	外顯子、複合外顯子或全基因缺失
TMEM138	未知	序列分析	序列變異
		複製／缺失分析	外顯子、複合外顯子或全基因缺失
TMEM216	~ 3%	序列分析	序列變異
		目標突變分析	c.218G>T
		複製／缺失分析	外顯子、複合外顯子或全基因缺失
TMEM231	未知	序列分析	序列變異
TMEM237	<1%	序列分析	序列變異
TTC21B	未知	序列分析	序列變異

Joubert 氏症候群（家族性小腦蚓部發育不全） *Joubert Syndrome*

六、治療：

目前多採症狀療法。每年需執行生長、視力、肝腎功能監測評估。定期的協助患者執行神經心理衡鑑及發展測試。

腎損傷患者必需注意避免接觸可能產生腎毒性的藥品，如：非類固醇性抗發炎藥物。乾損傷患者必需注意避免使用可能導致肝毒性的藥品。在嬰兒時期呼吸常發生不規則呼吸，所以需特別注意呼吸的問題。可採取物理療法、職能治療、語言治療和特別教育等改善發展遲緩。

參考資料

- Familial agenesis of the cerebellar vermis. Asyndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation. Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, Andermann F. Neurology. 1969 Sep;19(9):813-25. No abstract available.

第一章

第二章

第三章

第四章

第五章

第六章

第七章



24

甘迺迪氏症

Kennedy Disease

一、病因學：

屬於神經退化性疾病 (Neurodegenerative disease)，此症大多於 30 ~ 40 歲進展緩慢且具多變性。有些患者會有胸部發育、不孕和睪丸萎縮情形，但不至危及生命；有些患者除了胸部變大，生殖器還會萎縮，最後四肢癱瘓。

對於罹患此症的家族男性而言，長大是件令人感到害怕的事，因為一到青壯年，就會出現手腳和嘴角抖動，說話不清的症狀，更甚者是生殖器陰莖會縮小，無法勃起；還會長出女性才會有的乳房。除了面對睪丸縮小，乳房變大的衝擊之外，這類的患者因四肢癱瘓無力，早期常被診斷為漸凍人。

二、發生率：

約 1/40,000，成年後發病約 15 ~ 59 歲（皆於 15 歲之後發病）。

三、遺傳模式：

為 X 染色體性聯隱性遺傳，性聯遺傳指的是缺損的基因位於性染色體上，而隱性遺傳是指必須一對（兩條）染色體皆有缺損才表現病徵者。女性患者身上必須有兩條缺陷的 X 染色體同時集中在一起，才會發病，若只被遺傳一條有缺陷的基因，則是無症狀的帶因者，女性帶原者所生育的子代中，有 50% 的男孩

會罹患這個疾病，而有 50% 的女孩會為帶因者。但在男性則只需一條缺陷基因即會產生症狀，男性患者所生育的子代中，所有的女兒則皆為帶因者。

四、臨床表徵：

(一) 主要症狀：

1. 肌束顫動 (Muscle fasciculations)：局部肌肉抽搐或撲動的骨骼肌纖維束的自發性收縮，可見於皮下或黏膜，但不會產生關節運動，約 90% 患者。
2. 臉部無力 (Facial weakness)：約 75% 患者。
3. 延髓的症狀 (Bulbar symptoms)：約 75% 患者。
4. 性功能障礙 (Sexual dysfunction)：約 75% 患者。
5. 男性乳房增殖 (Gynecomastia)：約 50% 患者。

(二) 神經學上症狀：

肌肉無力從近端的脊髓開始，通常只影響男性，女性帶因者的表現可能較溫和。常有面部肌肉成束和輕微的知覺纏繞。臉部的肌肉萎縮與肌束顫動，尤其以唇、臉頰及舌頭周圍為明顯。病程進展至約 50 歲左右，患者在臉部、喉部及舌頭出現延髓肌肉無力情況，導致咀嚼與吞嚥的問題而說話含糊不清與產生鼻音，反覆且週期性的吸入性肺炎是此症常見的死因之一。

五、診斷：

甘迺迪氏症的診斷除了依據患者的臨床表現與家族病史外，亦可藉由分子生物技術來診斷，目前已知的致病基因為雄性激素受器基因 (Androgen Receptor ; AR)，此基因位於 X 染色體上的 Xq12 位置，在患者的 AR 基因第 1 個外顯子上 (Exon 1) 會出現重複的 CAG 三核苷酸序列，重複的數目會大於 40 以上，正常人的 CAG 重複數目則小於 36。

六、治療：

目前並無有效治療方式，使用支架或行走輔助器進行四肢復健維持患者行走能力是現僅能做的。針對有雌性乳房患者，有些會採取外科乳房移除手術；擁有與正常人一樣的生命期與智力。

Index

病名索引

Index

Index

3-Hydroxy-3-methyl-glutaric Acidemia 62-64

A

Adrenoleukodystrophy (ALD) 122-124

Agenesis of Corpus Callosum 245-246

Alström Syndrome 193-197

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) 287-288

Andersen Syndrome 207-212

Argininosuccinic Aciduria 84-86

Aromatic L-amino Acid Decarboxylase Deficiency (AADC) 236-240

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) 229-231

B

Bartter Syndrome 232-234

C

Carbohydrate Deficiency Glycoprotein (CDG) Type I Syndrome 168-172

Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX) 184-188

Charcot-Marie-Tooth Disease (CMT) 289-291

Citrullinemia 72-76

Congenital Generalized Lipodystrophy 173-175

Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis (CIPA) 302-304

Congenital Interstitial Cell of Cajal Hyperplasia with Neuronal Intestinal Dysplasia 214-218

Cystic Fibrosis (CF) 200-203

Cystinosis 28-32

F

Fabry Disease 110-113

Familial Hypokalemia Periodic Paralysis 226-228

Fucosidosis 132-133

G

<i>Galactosemia</i>	160-163
<i>Gaucher Disease</i>	106-109
<i>Glutaric Aciduria Type I (GAI)</i>	57-61
<i>Glycogen Storage Disease (GSD)</i>	88-99
<i>GM1/GM2 Gangliosidosis</i>	292-296

H

<i>Hereditary Fructose Intolerance</i>	129-131
<i>Hereditary Spastic Paraplegia</i>	321-337
<i>Hereditary Tyrosinemia</i>	12-16
<i>Histidinemia</i>	43-45
<i>Holt-Oram Syndrome</i>	204-206
<i>Homocystinuria</i>	8-11
<i>Huntington Disease</i>	258-261
<i>Hyperlysinemia</i>	40-42
<i>Hypermethioninemia (Methionine Adenosyltransferase Deficiency; MAT)</i>	17-19
<i>Hyperprolinemia</i>	68-70
<i>Hypothalamic Dysfunction Syndrome</i>	305-307

I

<i>Idiopathic Infantile Arterial Calcification (IIAC)</i>	198-199
<i>Isovaleric Acidemia (IVA)</i>	50-52

J

<i>Joubert Syndrome</i>	338-343
-------------------------	---------

K

<i>Kennedy Disease</i>	344-346
------------------------	---------

L

<i>Lesch-Nyhan Syndrome</i>	297-298
<i>Lowe Syndrome</i>	223-225

M

<i>Maple Syrup Urine Disease (MSUD)</i>	20-24
<i>Medium-chain acyl-CoA Dehydrogenase (MCAD)</i>	176-179
<i>Menkes Disease</i>	283-286
<i>Metachromatic Leukodystrophy (MLD)</i>	138-141
<i>Methylmalonic Acidemia (MMA)</i>	46-49
<i>Miller-Dieker Syndrome</i>	308-310
<i>Mitochondrial Disorder</i>	142-144
<i>Moya Moya Disease</i>	241-244
<i>Mucopolidosis</i>	164-167
<i>Mucopolysaccharidoses (MPS)</i>	100-105
<i>Multiple Carboxylase Deficiency</i>	65-67
<i>Multiple Sclerosis (MS)</i>	267-269

N

<i>Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (NCLs)</i>	311-316
<i>Niemann-Pick Disease</i>	114-118
<i>Nitroacetylglutamate Synthetase (NAGS) Deficiency</i>	81-83
<i>Nonketotic Hyperglycinemia</i>	25-27

O

<i>Ornithine Transcarbamylase (OTC) Deficiency</i>	77-80
--	-------

P

<i>Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy (PHHI)</i>	156-159
<i>Phenylketonuria; PKU-Tetrahydrobiopterin; BH4 Deficiency</i>	33-39
<i>Phenylketonuria; PKU-Phenylalanine Hydroxylase; PAH Deficiency</i>	2-7

P

<i>Porphyria</i>	145-149
<i>Primary Carnitine Deficiency</i>	134-137
<i>Primary Pulmonary Hypertension (PPH)</i>	190-192
<i>Propionic Acidemia (PA)</i>	53-56
<i>Pyruvate Dehydrogenase Deficiency</i>	180-183

R

<i>Rett Syndrome</i>	275-277
----------------------	---------

S

<i>Short-chain acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (SCAD)</i>	119-121
<i>Sialidosis</i>	299-301
<i>Spinal Muscular Atrophy (SMA)</i>	278-282
<i>Spinocerebellar Ataxia (SCA)</i>	247-257
<i>Sulfite Oxidase Deficiency</i>	125-128

T

<i>Tuberous Sclerosis Complex (TSC)</i>	262-266
---	---------

W

<i>Wilson Disease</i>	150-155
<i>Wolfram Syndrome</i>	317-320

X

<i>X-linked Hypophosphatemic Rickets</i>	220-222
--	---------

Z

<i>Zellweger Syndrome</i>	270-274
---------------------------	---------

國家圖書館出版品預行編目資料

認識罕見疾病 =An Introduction to Rare Diseases/[財團法人罕見
疾病基金會，臺大醫院基因醫學部編].-- 臺北市：罕見疾病基金
會，民 98.05

面：公分 -- (罕見疾病叢書；19)

ISBN 978-986-84920-3-5 (第一冊：平裝)

1. 罕見疾病

417.9

98007288

出 版	財團法人罕見疾病基金會
發 行 人	林炫沛
地 址	104 台北市長春路 20 號 6 樓
電 話	02-25210717
傳 真	02-25673560
網 址	http://www.tfrd.org.tw
E - m a i l	tfrd@tfrd.org.tw
郵政劃撥	19343551 (帳戶：財團法人罕見疾病基金會)
印 刷 者	中茂分色製版印刷事業有限公司
版 次	中華民國 98 年 5 月 初版一刷 中華民國 106 年 8 月 增訂再版