行政院衛生署國民健康局

遺傳性高酪胺酸血症

Hereditary Tyrosinaemia

洪太太最近生下一名寶寶，全家都非常的開心，不過卻接獲醫院通知寶寶在新生兒先天代謝異常疾病篩檢時，懷疑為高酪胺酸血症患者，需要帶至轉介醫院做進一步確認診斷。

遺傳性高酪胺酸血症 Hereditary Tyrosinaemia

洪太太最近生下一名寶寶，全家都非常地開心，不過卻接獲醫院通知寶寶在新生兒先天代謝異常疾病篩檢時，懷疑為高酪胺酸血症患者，需要帶至轉介醫院做進一步確認診斷。

一、何謂高酪胺酸血症?

酪胺酸是人體一種非必須胺基酸，主要的來源包括飲食攝入及苯丙胺酸（phenylalanine）代謝所產生的中間產物。當血漿中的酪胺酸升高時，可稱為高酪胺酸血症（hypertyrosinaemia；tyrosinaemia），其造成的原因可能來自於原發性的代謝錯誤，或由其他原因所造成的肝臟疾病所引起。然而因高酪胺酸血症會造成肝臟的破壞，但許多的肝臟疾病亦會引起續發性的高酪胺酸血症，兩者間不易區別。

二、高酪胺酸血症分類(型)：

(1)急性高酪胺酸血症：

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，病人將會迅速死亡。發作通常在1至6個月大的時候，病人常有食慾不振、嘔吐、腹瀉、腹脹及低血糖等病徵，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）。由於肝臟發生病變，使得病人逐漸出現佝僂症（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吡咯紫質沉積症（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。

(2)慢性高酪胺酸血症：

大多數慢性高酪胺酸血症的病童都在一歲以後才發展出病狀。生長遲緩、腸胃道症狀、進行性肝硬化、腎小管受損和佝僂症都是臨床的表現。在疾病的早期可能只有酪胺酸升高，而較晚才會表現出甲硫胺酸（methionine）的升高。病患通常在10歲以前死亡，屍體解剖時常可看見肝腫瘤。

三、高酪胺酸血症診斷：

1.產前檢查：

(1) 如父母已知造成高酪胺酸血症的基因突變點，可抽孕婦的羊水細胞，進行基因突變點的分析。

(2) 檢測羊水中Succinyl Acetone (SA)的濃度，看是否過高。

(3) 採取孕婦的絨毛膜或羊水細胞，加以增殖培養。待收取一定數量的細胞後，測量細胞內Fumarylacetoacetase(FAH)的活性，看是否有FAH缺乏的現象。

2.血液檢查

高酪胺酸血症目前最具公信力的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，病人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憑據。

除了SA的濃度可以作為高酪胺酸血症的診斷工具外，一些生化方面的檢測亦可適用於一般患者。例如：血清中的酪胺酸濃度會增加，但甲硫胺酸的濃度則沒有明顯的提升。尿液中的ρ-羥基-苯基-焦葡萄糖酸、ρ-羥基-苯基-焦乳酸和(4-hydwxyl-phenylactuto)-羥基-苯基-焦醋酸濃度都會提高。當腎小管出現損壞時，則會表現出范康尼氏症候群（Fanconi syndrome），意即在尿中有高量的胺基酸、

葡萄糖和磷酸鹽。當肝臟細胞受到破壞，並且影響到蛋白質的生成時，也會出現一些多樣的生化表現，可作為診斷的依據。例如：依賴維他命K的凝結因子在急性病患中的濃度相當高，而慢性病患體內的濃度也是不正常的。相對於肝臟其他酵素的活性而言，病患體內γ-Glutamyltransferase 的活性會提高。α-fetoprotein的濃度在急性病患的體內有明顯的增加，但在慢性病患中則呈現正常的濃度。

四、高酪胺酸血症治療：

1.NTBC的治療（NTBC treament）：(2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzoyl)-1.3-cyclo-hexamdiome

NTBC是4-hydroxyl phenyl pyruc at dioxyqenase的良好抑制劑，可以阻止ρ-羥基苯丙酮酸轉變成黑尿酸，減少SA的產生，是最新用來治療高酪胺酸血症的方法。根據研究報告顯示：病人在每天口服0.6毫克/公斤的NTBC後，除了4-羥基苯丙酮酸與酪胺酸的濃度會增加外，其他生化上的異常都會變成正常，且臨床的症狀也會戲劇化地獲得改善。NTBC亦可用以治療此病在神經方面類似吡咯紫質沉積症的症狀。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。

長時期使用NTBC的相關研究已經被提出討論，特別是NTBC與肝癌發生率間的關聯性，目前尚無定論。愈早使用NTBC，則嚴重的異常就愈不易出現。到目前為止，NTBC尚無任何副作用的報導。

2.肝臟移植（Liver Transplantation）：

以肝臟移植來治療第一型高酪胺酸血症約有10年的發展時程，由於本型的病患會有肝臟方面的嚴重損害，因此，當接受者若能擁有提供者肝臟的正常表現時，病患的酵素缺失現象都會獲得改善，血液及尿液中的不正常代謝產物都會消失。獲得肝臟移植後的病患可以正常的飲食，並不需要特別控制酪胺酸與苯丙胺酸的攝取量。雖然如此，病患尿液中SA的濃度仍然會有增加，推測是由於腎臟的問題所造成。肝臟移植後對腎臟的長時期預後的仍不清楚。

3.飲食控制（Dietary treament）：

飲食控制是最早用於治療高酪胺酸血症的方法，其觀念在於限制酪胺酸與苯丙胺酸的攝取量，使其量低到只提供身體正常生長所需即可。這樣的食物必須來自於特殊的配方，主要是利用蛋白質的水解產物或不含酪胺酸與苯丙胺酸的胺基酸混合物，再添加極少量的天然蛋白質以補充適當的酪胺酸與苯丙胺酸。當病人分別對酪胺酸與苯丙胺酸的每天攝取量維持在15-20毫克/公斤時，體內SA的濃度就難以被偵測出來。藉由飲食的控制，因腎小管功能障礙所產生的病徵，幾乎可以完全回復成正常。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，仍需藉由其他如肝臟移植等方法來改善病況。

4.支持性的治療（Supportive treament）：

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。

Tyrex-2

●限制胺基酸醫療食品 - TyrexR-2●

不含苯丙胺酸及酪胺酸

本品僅供經醫師診斷確認有高酪胺酸血症小孩或成人使用。使用本產品時，必須再額外補充精確量的蛋白質，以符合苯丙胺酸及酪胺酸的需要量。本品非供靜脈注射使用。

一、注意事項

1. 本產品必須遵照醫護人員囑咐使用。
2. 不適合一般靜脈注射之用。
3. 本產品為行政院衛生署國民健康局經費補助，請珍惜資源愛惜使用，避免浪費。

二、成分

營養素	每 100 公克粉末	克蛋白質當量	單位
熱量	410	13.7	大卡
水分	1	0.03	公克
蛋白質當量	30	1	公克
脂肪	14	0.47	公克
醣類	35	1.17	公克
維生素			
維生素 A	660	22	微克當量
維生素 D	7.5	0.25	微克
維生素 E	12.1	0.4	毫克 α - 當量
維生素 K	60	2.0	微克
維生素 B 1	3.25	0.11	毫克
維生素 B 2	1.8	0.06	毫克
維生素 B 6	1.3	0.04	毫克
維生素 B 12	5	0.17	微克
菸鹼酸	16	0.53	毫克
葉酸	450	15	微克
本多酸	8	0.27	毫克
生物素	100	3.33	微克
維生素 C	60	2	毫克
膽鹼	100	3.33	毫克
肌醇	70	2.33	毫克
礦物質			
鈣	880	29	毫克
磷	760	25	毫克
鎂	225	7.5	毫克
鐵	13	0.43	毫克
鋅	13	0.43	毫克
錳	0.8	0.03	毫克
銅	1	0.03	毫克
碘	100	3.3	微克
硒	35	1.17	微克
鉻	27	0.9	微克
鉬	30	1	微克
鈉	880	29.3	毫克
鉀	1370	45.7	毫克
氯	940	31.3	毫克

三、使用方法：

病患會因不同的需要而有不同的沖泡指示，請依醫師指示使用並正確沖泡。持續食用不適當沖泡的醫療食品可能會造成疾病。

建議~

沖泡 24 小時量：

1.將指示量的 Tyrex-2 及其他成分放入混合容器中。 Tyrex-2 必須以可讀到公克的秤精確秤量。

2.加入適量室溫的水以調製成 24 小時的需要量。

3.以攪拌器攪拌不超過 4 秒鐘或將容器蓋子蓋緊，充分搖晃 10-12 秒。

4.將沖泡好的混合液蓋上蓋子，儲存於冰箱中備用。請於沖泡後 24 小時內使用完畢，並於每次使用前充分混合均勻。請直接低溫食用。

有用的小秘方~

當您食用此醫療食品要除去口中餘味時，可試著吃一片蘋果、喝汽水、嚼有甜度的口香糖或含一顆糖果。

四、儲存方式：

未開封的產品請存放於室溫中，避免置於過高的溫度下。開封後的產品應蓋好罐蓋儲存於冰箱中，並於開封後一個月內使用完畢。

罕見疾病個案特殊營養食品暨
罕見疾病藥物物流中心

為加強照顧罕見疾病病患，協助病患取得罕見疾病適用藥物及維持生命所需之特殊營養食品，行政院衛生署國民健康局自89年8月9日正式實施「罕見疾病防治及藥物法」，並設置「罕見疾病個案特殊營養食品暨罕見疾病藥物物流中心」，負責儲備與全額補助供應罕病患者需用之特殊營養食品。

物流中心業務範圍主要分為特殊營養食品、罕見藥物申請、訂購、配送等等事宜以及日常行政事務，共提供29種特殊營養食品，以及10種罕見藥品，供應台灣地區各醫院通報之罕見疾病病患使用。

罕見疾病物流中心專線：(02)6610-9696，網址：http://rdfdlmc.tw，網站上詳細介紹物流中心的作業內容與特殊營養品、藥品簡介，當然也有疾病衛教資料、物流中心舉辦之各項活動預告、成果發表、病友討論區與社會資源連結，請各位病友可以多加利用並提供意見作為改進依據，物流中心誠摯為您服務。

由於物流中心所提供之各項特殊營養品與藥品皆為行政院衛生署國民健康局全額補助，為了避免造成國家資源浪費，物流中心提醒您遵守以下事項：

病患的義務

1.遵照醫師及營養師指示定時食用特殊營養品，避免囤積。

2.如果真有存貨過多的情形，在有效期限六個月以上可以退回物流中心，並請退回時注意產品之外包裝避免破損，物流中心可以請廠商先轉送其他有較多需求之病患使用。

3.定期回診檢查，若有超過半年以上未回診以及特殊營養食品不固定領取的病患，物流中心將協同治療單位人員與當地公衛護士進行家庭訪視。

疾病小叮嚀

目前台灣新生兒篩檢已將此疾病列為篩檢項目之一，因而如果篩檢結果疑似為高酪胺酸血症寶寶，也能給予即時確診與治療。只要配合醫師與營養師指示，進行終生飲食控制、食用特殊奶粉並定期回診追蹤，高酪胺酸血症患者也能健康、快樂的成長。

特殊奶粉為行政院衛生署國民健康局全額提供經費補助，每一罐奶粉皆由國外專案進口，彌足珍貴，因此為了您寶寶的健康以及善用國家資源，請珍惜使用，避免囤積，如有剩餘，請盡速連絡罕見疾病物流中心調整特殊奶粉申請量。

罕見疾病諮詢窗口

衛生署罕見疾病諮詢單一窗口	04-22550177
北區遺傳諮詢中心	
馬偕紀念醫院	02-25433535 #2547 or #2548
台灣大學醫學附設醫院	02-23123456 #6708
台北榮民總醫院	02-28712121 #3467
財團法人長庚紀念醫院 - 林口分院	03-3281200 #8544
中區遺傳諮詢中心	
中山醫學大學附設醫院	04-24739595 #32337
彰化基督教醫院	04-7238595 #7244
台中榮民總醫院	04-23592525 #5938
	04-23509616
中國醫藥大學附設醫院	04-22052121 #2128
南區遺傳諮詢中心	
成功大學醫學院附設醫院	06-2353535 #3551
高雄醫學大學附設中和紀念醫院	07-3121102 #7801
	07-3114995
東區遺傳諮詢中心	
慈濟綜合醫院	03-8563092

校稿醫師：
台北榮民總醫院兒童醫學部遺傳內分泌暨新陳代謝科主治醫師：黃正宏醫師
台北馬偕紀念醫院兒童急救加護醫學科主治醫師：林翔宇醫師

罕見疾病個案特殊營養品暨罕見疾病藥物物流中心
112臺北市石牌路二段201號中正9樓612室
TEL：（02）66109696　網址：http://rdfdlmc.tw

MEMO

行政院衛生署國民健康局