

台大醫院基因醫學部新生兒篩檢中心

新生兒篩檢確認診斷就診說明書

這份說明書是有關於您的寶寶接受本中心新生兒先天代謝異常疾病檢驗，檢驗結果顯示懷疑患有先天代謝胺基酸（苯丙胺酸）異常疾病之後續說明，可作為您與醫師討論時之補充資料。**最重要的是希望您能充分瞭解資料內容**，請您仔細閱讀，若經協調員說明後有任何疑問，請在簽名前與醫師充分討論，醫師會很樂意為您解答，讓我們一起為您的寶寶的健康而努力。

有關苯酮尿症之疾病簡介

您的寶寶接受的新生兒篩檢方法是利用「Tandem Mass 串聯質譜儀」測定濾紙血片檢體中苯丙胺酸的含量，當濃度高時應進一步複查，苯丙胺酸濃度若有持續上升之現象，即應進行確認及鑑別診斷。另外於新生兒期篩檢這類胺基酸代謝異常時，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。以台大醫院 93-94 年的經驗來說，進入複檢作業(須採第二次血片)的每百人中，約有 42 人確定為高苯丙胺酸血症，至於進入確認作業(須至醫院做確認診斷)的 8 人中，8 人確定為高苯丙胺酸血症。

高苯丙胺酸血症(Hyperphenylalaninemia)，或稱**苯酮尿症(phenylketonuria)**，是一種體染色體隱性遺傳疾病，主要是由於體內苯丙胺酸(phenylalanine; Phe)羥化(hydroxylation)成酪胺酸(tyrosine; Tyr)的代謝途徑機障所引起的先天代謝異常疾病。歐美的發生率約為一萬分之一，國內篩檢八十七萬新生兒的結果顯示發生率約為三萬四千分之一。患者因為無法代謝食物蛋白質中含有的苯丙胺酸，造成血液中苯丙胺酸的堆積，因而對嬰兒或孩童的腦和中樞神經系統，造成永久性的傷害，導致智能障礙。若能及早診斷，給予持續終身的飲食控制，可有效預防智能障礙的問題。根據國外文獻報告，典型苯酮尿症患者在一個月內治療，其平均智商為 95，一至兩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。

目前已知有五種不同酵素的缺乏會造成此種代謝異常。依其缺乏酵素的的不同，各有不同的臨床症狀及診斷方法，其治療方法也不相同。區分不同酵素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)，

可考慮使用口服 BH4 治療。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。

以台大醫院新生兒篩檢中心的經驗來看，我們在 10 年間篩檢了 1,337,490 個新生兒，確認為苯酮尿症的患兒共 31 人（發生率為 43,145 分之一），其中 10 人為輔酶因子(BH₄)缺乏的藥物型患者，其他為飲食型患者（發生率為 63,690 分之一）。這些個案經由新生兒篩檢，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，並沒有發展遲緩的問題。使用串聯質譜儀分析之後，我們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），而且可以偵測出較輕型的患者而加以治療。

第一種苯丙胺酸羧化酶(PAH; phenylalanine hydroxylase)缺乏會造成最常見的苯酮尿症。其臨床症狀為毛髮展現黃色、皮膚蒼白乾燥及智能殘障的後遺症。歐美的苯酮尿症患者約 98~99%為此型，國內的苯酮尿症患者只有約 70~80%的患者為此型。治療方式主要靠飲食控制，嚴格限制苯丙胺酸的攝取，因此需要在醫師或營養師的指示下，食用少量一般嬰兒奶粉或一歲以後採低蛋白質飲食，並配合特殊配方奶粉（無苯丙胺酸奶粉）補充身體所必須的胺基酸以維持正常的成長及生理功能。飲食控制需持續終身，女性患者在生育年齡更須嚴格控制，避免發生母性苯酮尿症(maternal PKU)，造成下一代先天殘障兒之產生。

依照酵素缺乏的情況，PAH 缺乏的苯酮尿症患者可區分為典型苯酮尿症（初始血漿中苯丙胺酸濃度>1200uM），輕型苯酮尿症（初始血漿中苯丙胺酸濃度屬於 600~1199um），與輕型高苯丙胺酸血症（初始血漿中苯丙胺酸濃度<600um）。若血漿中苯丙胺酸值高於正常但小於 240um，目前建議持續觀察即可，不須特別治療。部分 PAH 缺乏的苯酮尿症患者可以藉由藥物的幫助，降低血中苯丙胺酸濃度，因而可以較放鬆飲食控制，已達到更人性化的治療目標並獲得最佳的預後。

第二至第五種酵素缺乏統稱輔酶因子四氫生喋呤(tetrahydrobiopterin; BH₄)缺乏，包括鳥喋呤核甘三磷酸環化水解酵素 (GTP cyclohydrolase I; GTPCHI)，丙二酮四氫喋呤合成酵素 (6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase; PTPS)，雙氫喋啶還原酵素 (dihydropteridine reductase; DHPR)，喋呤甲醇胺脫水酵素 (pterin-4-carbinolamine dehydratase; PCD)。其臨床症狀除了典型苯酮尿症有的症狀外，尚有嚴重的神經學症狀(如抽搐)、生長發育遲緩、易感染等。治療方式包括給予BH₄(1-5 mg/kg/day)，可能需要配合飲食控制已達到理想的血中苯丙胺酸濃度，並補充中樞神經傳導先驅物質，包括L-dopa及 5-hydroxy tryptophan。若為DHPR缺乏型的患者，則需另外補充Folinic acid。

患者接受飲食控制或藥物治療後，需定期監偵生長發育，智力發展，血中苯丙胺酸及其他必需胺基酸濃度，以確認飲食控制或藥物治療是否合宜。若能早期發現早期治療，則可避免智能不足的併發症。

確認診斷就診說明：

