

彰基原力醫學院 / 彰基罕見疾病委員會

週電子報

(N20181005) 2018/10/05 出刊

發行人：陳穆寬 院長 \ 郭守仁 協同總院長 \ 劉青山 副院長 \ 陳 明 研發長

執行秘書：蔡玲貞、馬國欽、邱重閔、楊宗翰

行政秘書：李美慧、鄭文玲、李涵薇、江惠琴、賴佐君、張惠茹、鐘純真

1. 罕見疾病教學及研究會議

日期	時間	講 題	講者	主持人	地點
11 月 2 日	2:00-3:00PM	進行性神經性腓骨萎縮症	羅敏智 醫師	劉青山 副院長	五樓圖書館 會議室

2. 罕病介紹

◎ ICD-10-CM 診斷代碼：I27.0 Primary Pulmonary Hypertension(PPH) 原發性肺動脈高壓 ◎

疾病機轉 / 臨床表現

原發性肺動脈高壓 (PPH) 是一種罕見疾病，其特徵是在沒有繼發性原因的情況下肺動脈壓升高。前毛細血管肺動脈受內側肥大，內膜纖維化，微血栓形成和叢狀病變的影響。大多數患者會出現呼吸困難或右心衰竭的症狀。超聲心動圖是篩查疑似肺動脈高壓的最佳非侵入性檢查。在家族性和散發性 PPH 患者中發現骨形態發生蛋白受體 2 基因編碼區的突變可能不僅有助於闡明發病機制，而且有助於指導未來的治療選擇。沒有治療，在大多數情況下，這種疾病進展為右心衰竭和死亡。目前的療法如依前列醇，疾病的進展減慢，但沒有停止。許多有前景的新治療選擇，包括前列環素類似物，內皮素-1 受體拮抗劑和磷酸二酯酶抑制劑，可改善臨床功能和血液動力學測量，並可延長生存期。

流行病學

此一疾病不分性別、種族或年齡大小均有可能發生，發生率約 1~2/1,000,000，但以年輕女性 (20-40 歲) 的發生率較高，死亡原因大多為幼心衰竭或相關的併發症。

基因醫學

發病機制尚未完全了解，但最近的研究揭示了許多可能的候選修飾基因。

遺傳類型

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) 基因有突變，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。

影音介紹：<https://www.youtube.com/watch?v=SYEr4MWaVrY>

3.彰化基督教院諮詢顧問醫師：

心臟血管內科 – 張永明、夏建勳、李卓翰

4.遺傳診斷現況與發展：

彰化基督教醫院 基因醫學部 研究員/學術副主任 馬國欽 博士

原發性肺動脈高壓(Primary pulmonary hypertension, PPH, 或稱Idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)是一種發病原因不明、並可排除由潛在疾病或其他因素(如:毒物、藥物、寄生蟲)所引起的肺部血管性疾病,主要特徵為肺動脈出現高血壓,初期症狀為慢性疲勞、倦怠、運動費力等,隨著病程發展,患者心肺負荷逐漸加重,會出現心絞痛、心衰竭症狀,甚至死亡。所謂的肺動脈高壓定義為休息時右心導管測量平均肺動脈壓高於25 mmHg(一般正常之肺動脈壓約18-25 mmHg)。PPH可發生在任何年齡層及族群,但根據統計,患病機率成年人高於孩童,且好發於女性,尤其是生育年齡的婦女,在台灣,整體發生率約為百萬分之1~2。

大多數PPH個案都為散發型(Sporadic),僅約6%為家族性,遺傳方式為體染色體顯性遺傳,但具不完全外顯性(Incomplete penetrance),相關缺陷基因主要為位於第二對染色體上的*BMPR2*(Cogan et al., 2005),約有25%及75%的散發型及家族性個案分別被檢測出具有*BMPR2*基因異常(Soubrier et al., 2013),另外約有5%具有家族遺傳性肺動脈高壓個案與*ACVRL1*、*ENG*、*SMAD9*、*CAVI*、*KCNK3*等基因有關(表一),這些基因參與內皮細胞增生、血管增長及血管收縮/放鬆功能,若基因產生缺陷不只造成血管阻力增加,也加速不正常的血管重塑,因而可導致肺動脈血壓升高(Galiè N et al., 2016),而*ENG*與*ACVRL1*基因則已知與遺傳性出血性血管擴張症(Hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT)也有關係。

基因檢測可用於PPH的遺傳診斷,檢測策略多先採用傳統Sanger定序針對*BMPR2*基因的外顯子(Exone)及外顯子與內含子交界(Exon-intron boundaries)序列進行分析,因有研究報導,部分PPH個案是由於*BMPR2*基因發生大片段重組所導致(Cogan et al., 2005),因此若Sanger定序無發現異常,則需再進行基因片段缺失/擴增檢測及RNA分析,若結果仍無異常,則建議接續對*ACVRL1*與*ENG*進行全基因定序及基因片段缺失/擴增檢測,若結果仍無異常,則可考慮對其他基因(*SMAD9*、*CAVI*、*KCNK3*)進行分析。此外,若考量遺傳檢測的全面性與便利性,現階段亦可利用次世代定序技術針對多基因組合(Multiple gene panel)進行分析,亦或是直接進行外顯子體(Exome)、甚至全基因體(Genome)分析。

文獻參考：

1. Cogan JD, Vnencak-Jones CL, Phillips JA 3rd, Lane KB, Wheeler LA, Robbins IM, Garrison G, Hedges LK, Loyd JE. Gross *BMPR2* gene rearrangements constitute a new cause for primary pulmonary hypertension. *Genet Med*. 2005;7(3):1691-1674.
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P,

- Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoepfer M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016;69(2):177.
3. Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grunig E, Aldred M, Geraci M, Loyd JE, Elliott CG, Trembath RC, Newman JH, Humbert M. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(Suppl):D13-D21.
4. 財團法人罕見疾病基金會(<http://www.tfrd.org.tw/tfrd/>)。

表一、原發性肺動脈高壓(Primary pulmonary hypertension, PPH)的疾病分型、相關基因及遺傳模式。

疾病分型	基因	染色體位置	遺傳模式
PPH1	<i>BMPR2</i>	2q33.1q33.2	體染色體顯性
PPH2	<i>SMAD9</i>	13q13.3	體染色體顯性
PPH3	<i>CAVI</i>	7q31.2	體染色體顯性
PPH4	<i>KCNK3</i>	2p23.3	體染色體顯性
HHT1*	<i>ENG</i>	9q34.11	體染色體顯性
HHT2*	<i>ACVRL1</i>	12q13.13	體染色體顯性

*PPH 可能與遺傳性出血性血管擴張症(Hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT)有關。

5.復健治療之建議：

彰化基督教醫院 物理治療師 賴佐君

罕病_肺動脈高壓的物理治療_運動治療

肺動脈高壓的症狀開始為慢性疲勞、沮喪、倦怠感、運動後呼吸困難或持續性氣喘等，隨著病程發展會出現呼吸困難、胸痛、乾咳、暈眩、昏厥、下肢腫脹、心悸、心絞痛等，當心臟負荷越來越重，會出現心肺衰竭症狀。

一般來說如同心血管疾病可進行溫和的運動，使體內釋放二氧化碳等化學物質，讓身體放鬆、血管舒張，也藉此維持肌肉張力。而運動過度會增加肺部壓力與心臟負擔。

1. 輕微的重量訓練可從 600CC 水瓶開始訓練，每個項目重複做 10~15 次，再慢慢往上加，不要過份使勁，否則會造成心跳快速下降而昏倒。

2. 輕度或中度的有氧運動，建議一個星期 3 次騎腳踏車，每次 20 分鐘，慢慢依自己的肌耐力，調整次數與時間。若是長期久坐者，可嘗試起身走路，調整自己的呼吸到緩慢而深沈。游泳時要攜帶游泳圈或浮板，建議將划水進行手部運動的上半身和踢水伸展腿部肌肉群的下身分開。

運動計畫開始後，盡量維持規律持續的運動習慣如：短距離走路、伸展操、下廚或清理房子可例行的最好，但不要過度勞累，如果感到暈眩、胸部不適、心悸等，應該立刻停止運動。

6.營養團隊之建議：

彰化基督教醫院 血管醫學防治中心 蔡玲貞 主任

彰化基督教醫院 血管醫學防治中心 麥庭瑜 營養師

原發性肺動脈高壓目前致病機轉尚不清楚，但生理變化包括血管壁收縮、血管內皮細胞增生、血管栓塞等病變，進而造成肺小動脈血流受阻、肺動脈壓力上升與肺血管阻力上升，導致右心室壓力過大，最終右心室肥大與衰竭，所以良好的飲食是有助於維持正常心臟功能。首要的飲食建議為均衡攝取六大類食物，包括全穀根莖類、乳品類、蔬菜類、水果類、豆魚蛋肉類、油脂與堅果種子類，並維持理想體重，理想體重計算方法= $22 \times \text{身高(公尺)} \times \text{身高(公尺)}$ ，例如身高 160 公分換算成 1.6 公尺，理想體重為 $22 \times 1.6 \times 1.6 = 56.32$ (公斤)。建議患者可定時量測體重，若短期體重急速增加時，可能有水腫狀況發生，提醒應提早回診觀察。當組織內水分增加時，應避免鹽分過高食品，例如醃製品、罐頭、果乾、蜜餞、海帶、紫菜、雞精、麵線、餅乾、運動飲料等，含鈉量高的調味品，包括鹽、醬油、味精、蕃茄醬等，購買時應特別注意營養標示之鈉含量。可使用以鉀代替鈉的低鈉鹽或低鈉醬油，可諮詢營養師使用量。烹煮時可多使用天然水果酸增加風味，例如蘋果、百香果、檸檬、番茄、鳳梨等，也可使用香菜、香菇、洋蔥、九層塔等味道較強烈的蔬菜提味，其他還包括中藥材、烹煮方式(蒸、烤)。針對心衰竭之飲食，心衰竭容易導致呼吸急促，而影響進食、吞嚥困難，飲食建議以軟質、流質為主，避免堅硬、細碎之食品，應細嚼慢嚥、少量多餐，避免食用容易脹氣之食品，例如豆製品。避免服用與藥物有交互作用的維生素或中藥，一定諮詢藥師。建議每日監測血壓，並記錄下來，早期發現早期治療。

表一、食鹽與各類調味品鈉含量的換算表

一茶匙食鹽=6 公克食鹽 (2400 毫克鈉)	=2 又 2/5 湯匙醬油、 =6 茶匙味精 =6 茶匙烏醋 =15 茶匙蕃茄醬
一公克鹽(400 毫克鈉)	=6 毫升醬油(1 又 1/5 茶匙醬油) =3 公克味精(1 茶匙味精) =5 毫升烏醋(1 茶匙烏醋) =12 毫升蕃茄醬(2 又 1/2 茶匙蕃茄醬)

文獻參考：

- 1.財團法人罕見疾病基金會-原發性肺動脈高壓
- 2.臨床營養工作手冊-低鈉飲食
3. Nauser, T. D., & Stites, S. W. (2001). Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. American family physician, 63(9), 1789-1802.
4. Karppanen, H., & Mervaala, E. (2006). Sodium intake and hypertension. Progress in cardiovascular diseases, 49(2), 59-75.

7.中醫之建議：

彰化基督教醫院 中醫部 邱重閔 醫師

原發性肺動脈高壓症狀為喘、胸悶、心悸等，均是一系列心肺功能障礙。常見的心肺功能障礙在中醫辨證上可能有不同證型，如動脈硬化性心臟病常是血瘀寒凝留飲，用藥上著重活血化瘀對抗血瘀(西醫也可能使用抗凝血劑)、溫陽散寒對抗寒凝(西醫可能使用毛地黃)，以及利水化痰對抗留飲(西醫可能使用利尿劑)。原發性肺動脈高壓在目前文獻上最常見證型為大氣下陷，即為嚴重氣虛至下陷的程度，一般平穩期的治療上會使用大量黃耆；其次是血瘀證，即用藥上會配合活血化瘀藥等等；其他還有心氣虛、肺氣虛、脾氣虛等等證型[1]。另外，也有醫者提出個人醫療經驗，除了一樣治療上會處理心肺，同時還兼調治肝脾(即消化系統與自律神經系統)[2]。網路上也有中國大陸中醫師提出急性期的治療經驗，三例皆以溫陽利水為急性期治療主軸，並貫穿住院期間之治療策略[3]。總之，以上文獻雖不足顯示明確特定的治療策略，但急性期與慢性期治療原則明顯不同，急性期以補氣、強心、利水、活血等為主軸，慢性期常兼治消化系統(脾)與自律神經系統(肝)，臨床上必須詳細觀察診斷治療。

文獻參考：

1. 房玉涛, 胡元会, 荆志成, & 何庆勇. (2008). 原发性肺动脉高压患者中医证候初步研究. *现代中医药*, 28(3), 11-13.
2. 翟佳滨, 吴晓锋, 于笑艳, & 李鸿涛. (2015). 原发性肺动脉高压症中医辨治体会. *中医杂志*, 56(6), 524-525.
3. <https://kknews.cc/zh-tw/health/p4y99k8.html>