

1. 罕病介紹

◎ ICD-10-CM 診斷代碼：E72.20 Congenital Urea cycle disorders 先天性尿素循環代謝障礙 ◎

疾病機轉 / 臨床表現

尿素循環障礙是導致六種疾病之一缺陷的遺傳疾病，酶在尿素循環中，這些酶負責從血流中除去氨。尿素循環涉及一系列生物化學步驟，其中氨氣是一種廢物蛋白新陳代謝，被改變成一種稱為尿素的化合物並從血液中除去。通常尿液通過尿液從體內排出。在尿素循環障礙中，氨以氨的形式積聚在血液中，氨是高毒性物質，導致高氨血症。氨通過血液到達大腦，可以造成不可逆的腦損傷，昏迷或死亡。尿素循環障礙的發病和嚴重程度高度變化。嚴重程度與尿素循環酶功能的量相關。

流行病學

N-乙酰谷氨酸合酶缺乏症（NAGS 缺陷症）症狀和 CPS1 缺陷症狀相似。

氨甲酰磷酸合成酶 I 缺乏症（CPS1 缺陷症）是尿素循環障礙中最嚴重的。完全 CPS1 缺陷的個體在新生兒期迅速發展為高氨血症。成功從危機中獲救的兒童長期處於高氨血症反覆發作的風險中。

鳥氨酸轉氨甲酰酶缺陷（OTC 缺陷），男性的 OTC 活動缺乏與 CPS1 缺乏一樣嚴重。大約 15% 的攜帶者女性在其一生中發生高氨血症，並且許多需要慢性醫療管理以治療高氨血症，從未出現明顯高氨血症症狀的攜帶者女性在執行功能方面存在缺陷。

I 型瓜氨酸血症（ASS1 缺陷），這種疾病的高氨血症也可能非常嚴重。受影響的個體能夠將一些廢氨轉化為尿素循環中間體，這使得治療比其他 UCD 更容易。

精氨酸琥珀酸尿症（ASL 缺乏症）也可在新生兒期出現快速發作的高氨血症，這種酶缺陷已經超過了所有廢氮已經進入循環的代謝途徑。一些受影響的個體發生慢性肝臟腫大和轉氨酶升高。肝活檢顯示肝細胞增大，隨著時間的推移，肝細胞可能進展為纖維化，其病因尚不清楚。受影響的個體也可以發展結節性頭髮癬菌，這是一種類似節狀的易碎頭髮，通常會補充精氨酸。據報導，從未長時間昏迷的受影響個體有顯著的發育障礙[Summar 2001，Summar & Tuchman 2001，Nagamani 等 2012]。

精氨酸酶缺乏症（高度精氨酸血症，ARG1 缺乏症）通常不以快速發作的高氨血症為特徵，然而，一些個體早期出現更嚴重的症狀[Jain-Ghai et al 2011]。受影響的個體發展為進展性痙攣狀態，也可能發展為震顫，共濟失調和舞蹈病，生長也會受到影響[Cederbaum et al 2004]。

鳥氨酸移位酶缺乏症（ORNT1 缺陷，高鳥氨酸血症 - 高氨血症 - 高同型半胱氨酸尿症）發病年齡從嬰兒期到成年期不等。臨床表現可以是慢性神經認知缺陷，高氨血症或慢性肝功能障礙。

citrin 缺陷可以在新生兒為 citrin 缺陷導致的（NICCD）新生兒肝內膽汁淤積症，在年齡較大的兒童的生長遲緩和血脂異常 citrin 缺陷導致的（FTTDCD），並在成人與瓜氨酸血症 II 型神經精神症狀反覆發作高氨血症表現（CTLN2）。

基因醫學

可詢問三代家族史，並注意其他患有 UCD 的神經症狀的親屬（特別是兒童）。親屬相關調查結果的記錄可以通過直接檢查這些人或對其醫療記錄進行審查，包括生化檢測結果，分子遺傳檢測來完成。與 X 連鎖遺傳一致的家族史表明 OTC 缺乏。

遺傳類型

OTC 缺陷以 X 聯繫的方式繼承。其餘的尿素循環障礙（NAGS，CPS1，ASS1，ASL，ARG1，ORNT1 和 citrin 的缺陷）以常染色體隱性方式遺傳。

【 以上罕病介紹內容摘錄自 [National Institutes of Health](https://www.nationalinstitutesofhealth.gov/) 】

影音介紹：<https://www.youtube.com/watch?v=d73bonVAYXY>

2. 彰基諮詢顧問醫師：

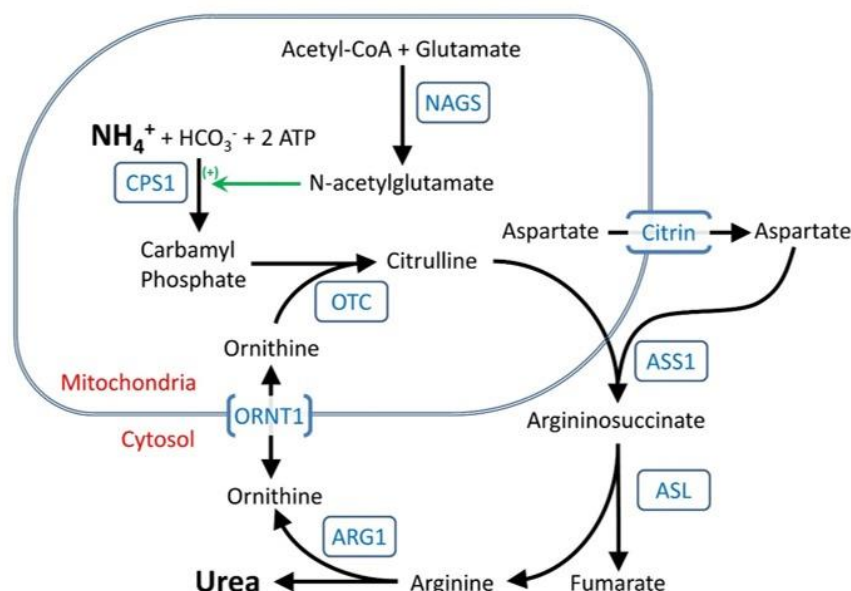
兒童遺傳科 - 趙美琴 醫師

兒童內分泌暨新陳代謝科 - 王育美 醫師

3. 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

尿素循環(Urea cycle)是一個生物物質代謝過程，主要發生在人體肝臟，是將高毒性的氮轉化為相對無毒的尿素，由腎臟隨尿液排出，此循環一部分在粒線體內進行，另一部分則在細胞質內進行，代謝路徑中需要不同的酶及轉運蛋白參與(圖一)，而當基因發生缺陷使得關鍵性酶或轉運蛋白失效，會造成血氮升高，導致先天性尿素循環障礙疾病(Congenital urea cycle disorders)。



圖一、尿素循環 (圖片來源：Ah Mew et al., 2017)。

尿素循環中，共有 6 種酶及 2 個胺基酸轉運蛋白一同參與反應，包括：

1. 5 個催化酶(Catalytic enzyme)：1) Carbamoylphosphate synthetase I (CPS1)、2) Ornithine transcarbamylase (OTC)、3) Argininosuccinic acid synthetase (ASS1)、4) Argininosuccinic acid lyase (ASL)、5) Arginase (ARG1)。
2. 1 個輔因子生成酶(Cofactor-producing enzyme)：1) N-acetyl glutamate synthetase (NAGS)。
3. 2 個胺基酸轉運蛋白(Amino acid transporter)：1) Ornithine translocase (ORNT1; ornithine/citrulline carrier; solute carrier family 25, member 15)、2) Citrin (aspartate/glutamate carrier; solute carrier family 25, member 13)。

血氨測定可用於診斷尿素循環障礙，正常血氨值應低於 50umole/L，而尿素循環障礙病人在急性發病時，血氨值會高於 150 umole/L，但當病人在代謝代償失調早期或非處於急性發病期，其血氨濃度可能會趨於正常。在新生兒時期，有機酸血症為常見的鑑別診斷，病童會有明顯的高血氨、代謝性酸中毒及酮血症（ketosis）。由於參與尿素循環的 8 種酶/轉運蛋白，其對應基因及位置皆已知(表一)，因此可利用基因檢測對不同的先天性尿素循環障礙疾病進行確認診斷，遺傳檢測建議配合臨床症狀與家族史資訊(如:遺傳模式)，進行單基因或是多基因序列分析與缺失/擴增分析，或直接採用更為全面的遺傳檢測方法，如:外顯子體 (Exome)或全基因體(Genome)定序，以尋找可能的基因缺陷及其與臨床症狀的關聯性。

參考資料：

1. Ah Mew N, Simpson KL, Gropman AL, Lanpher BC, Chapman KA, Summar ML. Urea Cycle Disorders Overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A (Eds). GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, USA [Updated 2017].
2. 罕見疾病基金會網站(http://www.tfrd.org.tw/tfrd/rare_b/view/id/27).
2. 罕見遺傳疾病中文資料庫(<http://web.tfrd.org.tw/genehelp/article.html?articleID=Urea%2520cycle%2520disorders&submenuIndex=0>)

表一、先天性尿素循環障礙疾病(Congenital Urea cycle disorders)、相關基因及遺傳模式。

尿素循環障礙疾病類型	影響酵素/蛋白名稱	基因	染色體位置	遺傳模式	發生率
氮甲醯磷酸合成酶 I 缺乏症 (CPS1 deficiency)	Carbamoylphosphate synthetase I	<i>CPS1</i>	2q34	體染色體隱性	1/1,300,000
鳥胺酸氮甲醯基轉移酶缺乏症 (OTC deficiency)	Ornithine transcarbamylase	<i>OTC</i>	Xp11.4	X-性聯隱性	1/56,500
精氨酸琥珀酸合成酶缺乏症 (ASS1 deficiency)	Argininosuccinic acid synthetase	<i>ASS1</i>	9q34.11	體染色體隱性	1/250,000
精氨酸琥珀酸裂解酶缺乏症 (ASL deficiency)	Argininosuccinic acid lyase	<i>ASL</i>	7q11.21	體染色體隱性	1/218,750
精氨酸酶缺乏 (ARG1 deficiency)	Arginase	<i>ARG1</i>	6q23.2	體染色體隱性	1/950,000
N-乙醯穀胺酸合成酶缺乏症 (NAGS deficiency)	N-acetyl glutamate synthetase	<i>NAGS</i>	17q21.31	體染色體隱性	<1/2,000,000
高鳥胺酸血症-高氨血症-高瓜胺酸血症候群(Ornithine translocase deficiency)	Ornithine translocase	<i>ORNT1 / SLC25A15</i>	13q14.11	體染色體隱性	—
希特林缺乏症 (Citrin deficiency)	Citrin	<i>SLC25A13</i>	7q21.3	體染色體隱性	1/100,000- 1/230,000 in Japan

4. 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

先天性尿素循環代謝異常主要是因為尿素循環中酵素無法正常運作，就可能造成各種不同酵素的缺乏症。尿素循環其中一項作用是將氮轉化成尿素後，再從血液中去掉，而在尿素循環障礙的病人，氮以氨的形式積聚在血液中，氨是高毒性物質，導致高氨血症。

營養介入主要由降低蛋白質攝取量著手，而其正確的蛋白質攝取量主要是根據病人的年紀以及疾病的嚴重程度加以評估，但也不可過於嚴格限制，致無法成長所需，另外須按時服用降血氨藥物。並常監測病人血氨值，以能隨時調整蛋白質攝取量，因為太少也會使身體分解體蛋白質產生毒素，所以不同時期注意蛋白質攝取量外，提供的熱量一定要足夠，避免生長發育遲滯、智能發展遲緩、肢體障礙等問題，

文獻參考：

1. 社團法人中華民國先天及代謝疾病關懷之友協會

2. Gilbert-Barness, E., Barness, L. A., & Farrell, P. M. (2017). Defects of the Urea Cycle. *Metabolic Diseases: Foundations of Clinical Management, Genetics, and Pathology*, 137.

5. 中醫之建議：

彰基中醫部 邱重閔 醫師

尿素代謝不良產生的高血氨症對患兒產的嘔吐、倦怠、甚至意識不清等，中醫觀點描述為濕阻脾胃、上蒙清竅。由於臨床上急性期西醫兒科照顧為主，慢性期的中醫調養則著重在健脾胃化濕濁，以中醫的原理與中藥的作用，多角度去協助身體代謝蛋白質產生廢物的路徑，同時配合營養師建議減少蛋白質的攝取等等，以達到慢性期照顧的良好成效。劇烈運動可能增加血中的氨，然而適當運動長期而言仍然對全身消化系統與尿素代謝是有助益的，因此會建議患兒從事平和而適量的運動，白天為主，夜晚則不宜運動。若已經影響患兒生長發育，適當時間使用針灸比如頭皮穴位，來刺激生長發育與智力發展，也是中醫能夠協助伴演的角色。