

普粒子疾病(Prion Disease)

呂旭峰 1,2,3 薛樹清 1 陳媛孃 3

1 振興復健醫學中心臨床病理科

2 輔仁大學民生學院

3 元培科學技術學院

動物普粒子疾病

十八世紀的英國爲了改良牛羊的品質，讓它們與自己的後代交配繁殖，此種近親繁殖可產生肉質鮮美、體格強壯、長的又快的牛羊，但卻萬萬料想不到，其中黑臉無角羊會不斷的用一種怪姿勢快步行走，並且經常會絆倒，此外不停的抓癢，並顯現出孤僻而焦慮，最終將很快過世，此種針對羊與山羊，且完全無法治癒的疾病稱爲羊搔症(scrapie)，剛開始僅黑臉無角羊感染，繼而十傳百，疾速傳播，進而感染其他種類的羊群，甚至感染接觸的牛群[1,2]，探究其因，源1970-1980間，英國家畜食品製造業因牛羊獸脂價格下滑，爲促進牛肉的成長、提高乳牛乳汁的蛋白含量，開始把由牛的骨髓和內臟磨碎作成新飼料「骨粉飼料」(bone meal)餵食原本是草食性的牛隻，亦即工廠將老羊作成小羊與小牛的補品，雖經煮沸仍可感染牛群，當第一隻患有狂牛症的牛回到食物鏈中，成爲其他牛的食物，此連鎖反應將迅速被啓動[3]。

旋即於1986年英國首先爆發疾病，畜養的牛隻搖搖晃晃站不穩，不能向前直走，好像發狂似興奮異常，而且一旦發病必死無疑。往後包括貂、麋鹿等哺乳動物也同時發病，造成貂之腦性病變TME(transmissible mink encephalopathy)、貓之傳染性腦病變(feline spongiform encephalopathy)、麋鹿之傳染性腦病變CWD(chronic wasting disease)，獸醫開始研究羊搔症，企圖找出臨床疾病及「神經元空泡」的原因，但仍不明其潛伏期爲多久。將羊餵食或接種感染的組織於健康的羊隻，而等待其發病，但數月之後，實驗仍宣告失敗，即使費盡心思也無法追查真相，後來才知道潛伏期長達1-2年，羊搔症才會傳到健康的羊，直接將感染物接種到腦或脊髓，則潛伏期可縮短，經由其它週邊路線則較長[1-3]。稍後獸醫學家針對某些疾病進行疫苗測試時，未料爆發羊搔症大流行，此疫苗的研製源於羊腦，令人百思不解的是疫苗製造過程中，福馬林、清潔劑、煮沸、紫外線皆無法將之殲滅，此種感染物質能夠通過可抓住病毒的濾膜，即使動物被感染，不會產生免疫反應，發病需漫長的一段時間，除非直接將致病因子直接導入腦內，才會疾速發病。如果把牛隻的腦放在顯微鏡仔細觀察，結果發現腦內的細胞遭到破壞，出現了無數的空洞，看來就像是海綿一樣[4]。羊搔症徹底擊潰了傳統微生物的理念，揭露此謎底的兩位科學家分別榮獲諾貝爾獎。

人類普粒子疾病

克魯氏症(Kuru)

1960年代美國科學家 Bill Hadlow 無意間在倫敦威康醫學博物館(Wellcome Museum of Medicine)的展覽會中見

到羊搔症受損成蜂窩狀的腦部圖片，此與他長期研究的巴布亞新幾內亞的富雷族(Fore)罹患的克魯氏症(Kuru)病患腦部圖片類似。克魯氏症好發於該部落女性與兒童，因此造成該部落男女人口比例為3:1，病患不僅腿部會不斷搖晃並且整個身體緊接著晃動，此外說話聲音含糊不清，而且會突如其來的大笑，Kuru其含意即是笑死，疾病名稱與臨床症狀相符，最後患者腦內內容物會被生食鯨吞，感染後一年內步入死亡。富雷族當某人死後，為了對死者表示哀淒，會由同族女性肢解遺體裝入竹筒蒸熟，供親人食用，通常男性吃肉，婦女與小孩僅准食用內臟因而遭受感染。比爾、加德塞克與喬吉布斯認為如果克魯氏症為羊搔症的另一種形式，直接注射具有傳染性病源體將可在不同物種間進行傳播，因此將富雷族罹患的克魯氏症病患腦部萃取物感染黑猩猩與猴子，於注射後兩年，兩種動物皆發病身亡[5]。

庫茲菲德-庫賈氏症、Gerstmann-Straussler-Scheinker 症候群、致死性家族性失眠症

1920年代，一種罕見但致命的人腦疾病一直讓神經學家困惑不已，第一個病例是由兩位德國精神科專家漢斯庫茲菲德(Hanns Creutzfeldt)與庫賈氏(Jakob)診斷出，因此稱為庫茲菲德-庫賈氏症(Creutzfeldt-Jakob disease; CJD)[3]。CJD典型的臨床症狀包括快速進行性早衰、性痴呆症、肌陣攣病以及進行性運動官能障礙等症狀。目前尚無有效之治療方法，其平均存活期間少於1年(大多數在2-6個月之間)。本病之診斷是依據臨床症狀、腦電波及神經病理試驗等來鑑定。CJD的病理現象目前尚未完全明瞭，不過由罹病者之腦部組織中發現較不具溶解性之片狀之蛋白質。此種存在於CJD病人腦部中被稱為PrPCJD的不正常蛋白質，以西方墨點染色法可分為4種不同型別。目前對無症狀的病人並無適當的篩檢方法來偵測PrP。庫賈氏症(CJD)為一罕見之神經退化性疾病，Gerstmann-Straussler-Scheinker症候群(GSSD)則係一種遺傳性疾病，以及致死性家族性失眠症(fatal familiar insomnia)，其為一種非性聯因子之遺傳性疾病。這些疾病經常被歸類為傳染性海綿狀腦病變，但其他名稱諸如prion痴呆症(dementias)、傳染性退化性腦病變以及傳染性腦澱粉樣性病變等名稱也常被使用[6,7]。

普粒子疾病之病理生理

prion病臨床表現很廣泛，包括失憶症、動作失調(ataxia)、失眠、四肢癱瘓、感覺麻痺、行為偏差、判斷力不足、情緒不穩定(如憂鬱、焦躁、妄想等)、走路不穩、智力減退及進行性運動功能障礙、50%病患視野減小。特徵為大腦切片在顯微鏡下顯示神經細胞大量死亡，而存活的神經細胞之間有許多的空隙存在，因沒染上色，看來如同海綿的空洞一般即所謂的spongiform encephalopathies，有些報告指出病患的闌尾與扁桃腺組織可分離出PrPsc。神經病理發現由廣泛萎縮到毫無萎縮，由很少到很多的神經元損失，由至微至至大空泡或海綿樣的變化，從輕到重反應性的星狀細胞纖維增多症(astrocytosis)，從無到很豐富的PrP類澱粉般塊的存在。這些發現物當中，只有PrP類澱粉斑可作為唯一的診斷[6-9]。

CJD散發型(sporadic type)的表現為失眠症、肌肉痙攣，佔人類所有prion病的85%，它通常連續的病情進展，一年內趨向死亡。除新變體型的CJD外，研究皆顯示與PRNP基因突變有關。散發型的prion病可以因自體突變所起發，發展的狀態與生殖系突變造成的prion病相似，突變的PrPsc必須能配備有天然的PrPc。其他15%各為感染及遺傳型的prion病例，遺傳prion病它是屬第20對體染色體上的PRNP gene之變異且為顯性遺傳，在人類PRNP基因，可找到20個突變型包括遺失型突變(missense mutation)及基因peptide重複

區的擴展皆可造成家族性 prion 病[7]，1970 年代科學家發現 14 個案例皆 嗜吃羊腦，認為飲食習慣為重要因子，但後來又發現 14 個案例皆從利比亞猶太人移民至以色列，此種族發生率預估盛行率為一般種族的 100 倍，因此不排除種族因素[3]。CJD 病患 腦子外觀並無異常發現，能存活數年病例的腦子可見到各種程度的大腦萎縮。顯微結構為 海綿狀退化及星狀纖維增生(astrogliosis)[7]。

流行病調查

在人類 CJD 的感染則大部分屬於醫源性感染，例如在神經外科中使用的器械若是受污 染(含 PrPsc)，或是中樞神經系統組織及其粹取物之傳遞均已證實可造成 CJD 污染，至於其 它如眼角膜移植，同樣會造成人傳人的 CJD 之病例。此外 1987 年 CJD 首次證實可由接受 硬腦膜(dura mater)移植而感染罹病。隨後在 1989 年，紐西蘭一位 25 歲的青年也是 在相同 的情況下遭受感染。因為這二例均由同一公司提供硬腦膜組織，因此硬腦膜被推斷 與造成 醫源感染性 CJD 有關。目前在 15 篇病例報告中，有 20 位罹病者與硬腦膜之移植有關，最近有一份研究報告指出至少有 25 件類似病例存在，且其範圍涵蓋澳洲、加拿大、德 國、義 大利、日本、紐西蘭、西班牙、英國及美國等地。日本最近報告有超過 40 例的 CJD 係因 接受硬腦膜移植而引發。這些案例中，大多數都是使用同一家廠商提供之硬腦膜，其製造之 過程顯然不適當，因而無法使 prion 因子失去活性，再加上這些硬腦膜均混在一起 處理因而 造成如此多的病例[5,10]。

1977 年曾發生兩位癲癇病患感染庫賈氏症，主因使用的腦部手術探勘電極曾經被 CJD 病 患使用過，若將電極用在黑猩猩身上，它們很快的染上 CJD。過去治療一個生長荷 爾蒙 不足的身材矮小病患，須從上千個屍體的腦下垂體中提煉出生長荷爾蒙，因而 造成 至少上 百人感染 CJD。雖然 CJD 之平均潛伏期相當長(約由 18 個月至 13 年之間)，但在某些感染 個案中發現使用遭污染的神經外科手術器具數星期後即可罹病。加上先前已討論過 PrPsc 無 法用任何物理化學的方法消毒去活性，所以使用拋棄式的器械，變成是腦神經手術 避免 感染醫源性 prion disease 的唯一方法，目前僅推論 PrPc 僅存於淋巴球與單核球上，但含量 最高的地方還是存在於腦部組織，所以這可能也是輸血的感染力較腦部移植等手術 低的原 因[5,10]。

依據流行病學統計顯示，全世界每年每百萬人口約有 0.05-1.5 的 CJD 病例。1979 年 之後，此一比率為 0.3-1.5 病例／百萬人口／年。年齡層分布比例則仍為一致，30 歲以下 之病例非常罕見，50 歲以下之病例僅佔少數，而占最高比例的罹病年齡層介於 60~70 歲 之間，60-75 歲的發生率為每百萬五例。如果 CJD 可經由血液傳染，則主要之病例應集中 在年輕人階層，尤其是在潛伏期較短的情形尤應如此。即使疾病潛伏期超過 10 年以上，仍 可能因為在嬰兒或孩童期接受輸血而使發病年齡仍然集中在年青時期，然而 CJD 在年輕人 身上發病的比例仍非常低，此一情形也可能是因醫師對年輕人族群較傾向於診斷為神經系 統疾病而非 CJD 之故。Chippis E 等人調查發現此疾病無論性別、社經地位與職業其盛行率 皆無差異，例如以醫護人員而言，1994 年全世界有 9 位護理人員、3 位牙醫師、3 位護佐、 2 位病理醫檢師等感染 CJD，此數目存屬機率之 故[11]。

牛被感染後平均需五年才發病，人則為十年，因此當 1986 年底發現六宗牛被感染案件 時，其實已經有五萬頭被感染，被感染後無任何生物可以倖免於死。由於狂牛病和 羊搔癢 病的症狀以及病變有許多相類似之處，英國政府表示「骨粉中使用了含羊搔癢病的 羊，牛 吃了這種受到污染的骨粉極有可能會有狂牛病」，

英國於 1988 年宣佈禁止使用骨粉，美國則於 1997 年跟進[9]。但是 1992 至 1993 年期間，狂牛病的流行達到巔峰，每個月約有 3,500 頭，全年總計 4 萬頭牛隻因而死亡，雖有人認為這些牛可能是在禁止使用骨粉前已經受到感染，經過四、五年的潛伏期才發病，不過真正的流行原因，卻始終無人知曉，幸後來發病的數量有明顯減少的傾向，英國民眾也放下了心中的一塊大石頭[5,10]。

新型庫賈氏症(nv-CJD)

新變形 CJD(New-variant CJD)是因食用狂牛症牛而感染人，又稱 v-CJD。此感染原因目前認為是引發狂牛症的 PrPsc 由腸道吸收後，透過 B 細胞的協助，淋巴細胞中的顆粒突觸細胞便與 PrPsc 結合，把 Prion 送至肝脾組織，而肝脾由自主神經支配，Prion 便由自主神經逆行至中樞神經系統，導致痴呆，神經不協調。CJD 與其突變種的差別在於突變種的病理切片發現類澱粉般塊會被 daisy petal vacuolation 所包圍[3]。全世界於 2000 年調查英國有 63 位確定新型庫賈氏症病例，其中 14 名為 40 歲以下的病人，此一結果將會促進對年輕族群中無法解釋的精神性衰退疾病之研究[10,12]。

分子層面的基因研究

1982 年 Stanley Prusiner 發現一種可抵抗蛋白水解酶(tease enzyme)的蛋白質，找出胺基酸序列與相對的 DNA 序列，緊接著在老鼠與人類搜尋到這段序列，並命名為 PRP (protease-resistant protein)，其後歷經修正，結論認為 PRP 為正常基因，可製造正常蛋白質，稱為 prion，其可依某種條件下改變成既堅韌又黏的形式藉以抵抗各種對他的破壞。此種蛋白質會匯集成塊，進而破壞細胞結構。Prusiner 更提出新形式的 prion，可將正常的 prion 轉變成新形式的 prion，雖然不會改變胺基酸序列，但改變其摺疊立體構型[4]，以此種異端學說去叩擊科學聖殿之門，無疑被認為是離經叛道的學說，違反了 DNA 製造 RNA，RNA 製造蛋白質的遺傳學中心教條的理論，最後證實沒有 prion 基因的老鼠就不會得到任何這類疾病，然而只要有少量的新形式的 prion，便可傳染給其他老鼠。

PRP 廣存於大部分的哺乳動物，而且在物種間的變化序列相當小，暗指 PRP 基因當重要。PRP 基因的功能與腦有關，因為腦是 PRP 基因被啟動的地方，然而在老鼠出生前將其 PRP 基因刻意剔除，老鼠仍然順利成長[2, 13,14]。老鼠不會輕易的染上倉鼠的 prion 蛋白質，但若故意將倉鼠的 prion 基因殖入老鼠，然後再將致病倉鼠的腦組織注射至老鼠，則老鼠就會感染搔癢症，且即可將倉鼠搔癢症迅速在老鼠之間傳播，值得注意的是疾病會從注射部位緩慢散開，彷彿變形 prion 蛋白只能將鄰近的 prion 蛋白質轉化，目前只知道是透過免疫系統 B 細胞所攜帶[15]。有些學者認為 prion 蛋白改變的是形狀而非序列，它會依劑量與所在的位置具不同效用，比起亨廷頓舞蹈症，CJD 感染發病所需時間更加精準，即使兄弟姊妹皆未曾住在一起，其發病年齡卻完全相同[5]。

正常的 prion 稱 PrPc(C 是指 cellular)是一種經常表現在神經細胞或少數白血球細胞上的正常醣蛋白。製造 PrPc 的基因僅含單一的 exon，主要位於神經細胞的表面，以 glycoinositol phospholipids 與細胞膜連結，哺乳類動物此蛋白有相當的保留性，它們的基因順序有 90%以上都是相同的，對蛋白質水解酶有高度敏感性且為可溶性蛋白質，推測其功能有可能與心臟節律或睡眠調節有關亦或與銅離子具關聯性。不正常的 prion 稱

PrP^{sc}(for scrapie)是一種不可溶性蛋白質，因為此蛋白首次從羊搔症的羊腦部分離出來的，PrP^c與PrP^{sc}兩者在蛋白質的一級結構上是相同，兩者胺基酸組成都是一樣的。兩者最大不同在於蛋白質的二級結構(conformation)，PrP^c含43%~90 兀-螺旋狀結構(~90 兀-helix)，幾乎不含~90 刃-摺片結構(~90 刃-sheet)。PrP^{sc}則含30% α -螺旋狀結構，43%~90 刃-摺片結構螺旋，因~90 刃 sheet 的形構而使PrP^{sc}變得相當穩定而不易受外力破壞[2,13,14,16]。

目前有一種結晶理論，指若體內原本就有PrP^c蛋白存在之物種，一旦外力(包括飲食、手術等)使少量不正常的PrP^{sc}進入神經系統或腦細胞，則會使原本動物體內的正常PrP^c形態轉變，而成含~90 刃 sheet 的PrP^{sc}。一般而言無用或有害的蛋白質，是可經細胞內的溶小體(lysosome)內的Protease將蛋白質分解成胺基酸，以利細胞回收再使用，但也因為PrP^{sc}之特殊結構而無法被Protease分解，所以PrP^{sc}大量累積於溶小體，最終漲破溶小體，而使Protease流出對其他細胞造成破壞，神經細胞大量死亡而有綿狀空洞的產生。PrP^{sc}則大量累積於組織內[10]。

至於PrP^c如何轉變成PrP^{sc}的呢？某些學者提出再摺疊理論(Refolding Model)，認為當細胞PrP^c合成，進行結構上的摺疊成二、三級結構時，一般都能正常的形成PrP^c之結構，且prion前端有一種熱休克蛋白(Heat shock protein)，當PrP^c摺疊時亦可修正其誤錯，但當有後天感染或其它因素，外來的Protein X(一般是指enzyme or chaperon)阻斷了Groel的功能，或是使PrP^c再摺疊成PrP^{sc}，進而樣鑄模似的把所有的PrP^c變成PrP^{sc}，因此在一般狀況下PrP^c要轉變成PrP^{sc}所須能量是非常高的，所以可解釋Prion disease發病的機率非常小，且進程很慢的原因。另一種學說被稱為晶種理論(Seeding Model)，即是體內PrP^c與PrP^{sc}兩者於體內是存於熱力學平衡狀態。但較傾向存在PrP^c。單體的PrP^{sc}是相當的不穩定，很容易又摺疊回PrP^c，但當體內形成或食入多體結構，則此多體結構將形成類似晶體的功能將其它的PrP^c變成PrP^{sc}[10]。

人體prion基因由253個密碼子所組成，每個密碼子由3個核苷酸所組成，蛋白質製造完成時最前面的22個密碼子與最後面的23個密碼子會被切除，其餘的密碼子構成正常prion蛋白質，然而若第102個密碼子突變，由脯胺酸(proline)變成白胺酸(leucine)，會引起GSS症(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease)，此為CJD遺傳性版本發病後仍可存活很久，若第200個密碼子突變，由麩胺醯酸(glutamine)變成離胺酸(lysine)，會引起利比亞籍猶太人的典型CJD，如果第178個密碼子突變，由天門冬胺酸(aspartic acid)變成天門冬胺(asparagine)，會引起典型的CJD；除非同時也將第129個密碼子由valine突變成methionine，才可能引起致命家族性失眠症(fatal familial insomnia)，持續失眠數月而亡，源於掌控睡眠中樞的丘腦被啃食，吾輩可預估不同prion疾病與症狀可能是腦部不同部位被啃食所致。另外有些研究指出若108-121的密碼子突變，將使prion蛋白質形狀容易變化，更容易在早期帶來致命效應，此外若兩條prion基因的第129個密碼子分別為valine與methionine，會比兩個皆為valine或兩個皆為methionine的人更能抵抗prion疾病[5]。

實驗診斷

類澱粉(amyloid)斑塊在CJD 10%的病例可見到，使用PrP^{sc}抗體作免疫組織化學染色時為陽性，此等斑塊中間為類澱粉緻密體，四周則圍以較小類澱粉球狀體及空泡[7]。Jerusalem研究團隊所發明的尿液檢驗商業

套組，可檢測動物 BSE 與人類 CJD，而且潛伏期 或無症狀也可被檢測出，因此假如一群牲畜中發現陽性牛隻，可儘早執行隔離政策，另外 篩檢出帶原者，可避免輸血感染[17]。目前欲分辨 PrPc 與 PrPsc 並不容易，瑞士 Zurich 大學 附設醫院的 Aguzzi 團隊提出 plasminogen 可作為區分兩類蛋白質的檢驗項目，研究者將磁球吸附各種不同的血清蛋白，再與受感染的鼠腦組織反應，結果 plasminogen 是唯一可以吸附上去的蛋白質 [18]。德國 Max Planck Institute 與 Gottingen 大學研究團隊發明螢光光譜鏡檢 法(fluorescent spectroscopy)，亦即將抗體的 probe 標上螢光染劑，此法大都針對 CSF 檢體或 腦病變組織，屬於侵入性檢查法，其敏感性優於西方墨點試驗[19]。

治療方式

目前對於 Prion Disease 並無有效的診斷與治療方式。治療方向也是以抑制或消除蛋白質錯誤的摺疊方式 (misfolding)，或延長病人的發病時間為主。近來發現，血漿溶解素 (plasminogen)可和 prion 結合，利用血漿溶解素作為流行病學偵測工具，可以早期診斷及治療。雖然此研究尚在動物模式階段，但已是相當大的突破。找到偵測方法及致病機轉，未來可望早期發現高危險群，若能給予神經阻斷劑等藥物，便可望阻斷疾病的發生。例如用於實驗動物的 congored、各種 sulfonated glycans、polyene 抗生素、anthracycline、porphyrins、pthalocyanines、flupirtine、quin-acrine 等 藥劑是抑制 PrPsc 形成，另外 polyamines 為防止蛋白質 X 之結合，而蛋白西每抑制劑為抑制 PrPsc 引發 CJD 之凋亡，chlorpromazine 阻斷感染之進展[14]。

預防政策

異常的 prion 蛋白質不易變性，一般檢驗室的標準步驟清洗法不易破壞之，若 存在於心臟、骨骼肌、脂肪組織、軟骨組織、結締組織、子宮與卵巢， 不具感染性或很小的傳染性， 毛髮、皮膚、淚液、唾液、痰、糞便、尿液、精液、乳汁仍未被報告具傳染力。中樞神經系統(腦、脊髓、腦下垂體、硬腦膜)及眼睛(角膜) 處的感染性最高， 其它處的組織的感 染性屬低至中等性包括脾臟、淋巴結、扁桃腺、腎上腺、肺、肝、腎、胸腺、胎盤、胰臟。

就庫賈氏症致病源的消毒而言，一般的熱消毒法(121°C 於 15 psi 或 101kPa)無效，有 機物例如醛類、環氧己烷、丙酮、醇類等皆無效用，另外常見的煮沸、乾熱消毒、冷凍與 紫外線消毒亦無效。

較有效的消滅致病源方法為(一)特殊高溫高壓消毒法：此方法是在 134°C 以 30 psi 或 203 kPa 下進行消毒，所需時間為 18 分鐘，或分成六次每次 3 分鐘。此方法為針對可耐受 高溫高壓的器械。(二)氫氧化鈉消毒法：在室溫下將器械浸泡於 1-2 M 氫氧化鈉溶液中至少 60 分鐘以上，此法適用於無法高溫高壓消毒的器械，特別針對污染表面的消毒，尤其是 遭受血液或腦脊髓污染的地面，然而某些鋁製品會被腐蝕。若非刺傷注射性接觸到感染物， 應在 1N 的 NaOH 中沖洗 5-10 分，在清水充分清洗。(三)將特殊高溫高壓消毒法與氫氧化鈉消毒法併用。(四)次氯酸鈉浸泡消毒法：將器械或污染表面浸泡在 2-2.5% 新鮮泡製的 次氯酸鈉至少 1 小時，但必須注意金屬表面易破壞。皮膚傷口處理，至少先以 0.5% 擦洗， 再以清水沖刷。(五)蟻酸化學消毒法：先以 10% 福馬林生理鹽水固定病理組織，再浸泡於 蟻酸 1 小時。 在解剖或處理其組織 過程應當減少感染的危險性，不同的去污染步驟必須施行。組織塊不超過 5mm 厚度者，需 要在福馬林中固

定 48 小時，使用塑膠卡夾在濃縮的 formic acid 一個小時，而固定後於另外放福馬林中 24-48 小時。(六) 焚化法：棉棒、棉布、針頭、導管、丟棄式隔離衣、被高危險群病患腦脊髓液沾污的床單、被污染的器官與組織等需置入標有「國際生物危害標幟」的黃色醫療廢棄物袋內，並儘速焚化。

而公共衛生預防政策工作包括：

- 1.(bovine spongiform encephalopathy; BSE)、TSE、CJD 等流行疫區血液、骨髓、血製品 (如免疫球蛋白)、眼角膜、硬膜、心包膜、激素製劑等應在禁止使用之列。
- 2.減少匯合血漿捐血的數目。
- 3.遵照使用血品、捐贈體素、器官的標準消毒處理法。
- 4.處理病例之腦組織、神經體素的儀器、裝備，宜用拋棄式。
- 5.來自動物的製造的化妝品、食品、肉製品、藥品、賀爾蒙、疫苗等，注意受到 prion 之污染。
- 6.擬定篩檢 BSE 計畫。
- 7.疑似病例的診斷、治療及追蹤。
- 8.農畜牧、屠宰業、獸醫及臨床人醫宜充分配合，互通信息，合作處理此類疾患[2,6,20]。

結 論

實驗證明除非使用非常高劑量的 prion 蛋白，純粹經食物使猴子感染人類的 prion 蛋白，幾乎是不可能的，欲使疾病從牛轉移至人更是難上加難，亦即以口服路徑進行跨物種間的傳播機率約數十萬之一。證據顯示從羊與牛萃取所得到的 prion 蛋白之間只有幾個胺基酸的差異，然而人與牛卻高達 30 個胺基酸的不同[3]。

對醫療而論，安全是一種絕對而非相對的概念，1990 年附近英國共發生 21 個新變種的 CJD 案例，科學家相信這些病患可能是在 1980 年代中期或晚期感染，遲至 5-10 年後才發病，1996 年英國一整年共 6 人死於 BSE，目前新變種的 CJD 已經造成 50 人死亡。現在許多人相信應用牛肉產品製造的人類疫苗與其他醫學產品，可能會帶來更大的災難，但英國當局匆忙否認[3]。從 prion 疾病令人難以想像如此的社會衝擊與經濟的影響竟然只因為一個小小分子的錯誤摺疊所造成，至今對於為什麼在我們體內會有這種潛在致病基因仍然一無所知，而且每當我們越獲得有關 prion 新的片段知識時，不過是暴露出更深奧而難解的謎。

參考文獻

1. Brown P, Bradley R. 1775 and all that: a historical primer of transmissible spongiform encephalopathy. *BMJ* 1998;317:1688-92.
2. Pamela S: Creutzfeldt-Jakob disease. *Techsample* 2003;4:17-22.
3. Hansel PA: Mad cow disease-the OR connection. *AORN J* 1999;70:224-38.
4. 陳豪勇：最新醫用微生物學。藝軒圖書出版社;2000。
5. Matt Ridley 著。蔡承志，許優優譯：23 對染色體。商周出版社。2000:362-4。

6. Prusiner SB: Neurodegenerative diseases and prions. *N Engl Med* 2001;344:1516-26.
7. DeArmond SJ, Ironside JW: Neuropathology of prion diseases. In: Prusiner SB, ed. *Prion biology and diseases*. Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999:585-652.
8. Prusiner SB: Genetics of prions. *Ann Rev Genetics* 1997;31:139-75.
9. Editorial: The future for vCJD. *Lancet* 2000; 355:1567.
10. 吳和生(2003年5月12日)・超越你我想像的致病因子--Prion・奇摩站・摘自 <http://home.kimo.com.tw/ayancccc/prion.htm>。
11. Chipps E, G Paulson: Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuroscience Nursing* 1994;26:219-23.
12. Dorothy B: Future uncertain for reliable vCJD screening tests. *Lancet* 2000;356:228.
13. Weissmann C, Enari M, Klohn PC, et al: Transmission of prions. *J Infect Dis* 2002;186:157-65.
14. Bennion BJ, Daggett V: Protein conformation and diagnostic tests: the prion protein. *Clin Chem* 2002;12:2105-14.
15. Klein MA: A crucial role for B cell in neuroinvasive scrapie. *Nature* 1997;390:687-90.
16. Priola S, Chesebro B, Caughey B: A review from the top-prion diseases from 10,000 feet. *Science* 2003;300:917-9.
17. Judy SI: Scientists discover the prion for BSE in urine. *Br Med J* 2001;323:11.
18. Abigail P: A testing time for prions. *Lancet* 2000;356:1826.
19. Rebecca V: Diagnosing prion disease. *JAMA* 2000;283:2923.
20. 行政院衛生署：庫賈氏病及人類傳播性海綿樣腦症感染控制指引與病例通報手冊。1998年4月。