

- Vet J 1954;110:341-54.
2. Gajdusek DC: Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. Science 1977;197:943-60.
 3. Prusiner SB : Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science 1982;136-44.
 4. Wells GAH, Wilesmith JW, Cranwell MP, et al: Bovine spongiform encephalopathy. Vet Rec 1987;121:419-20.
 5. Wilesmith JW, Wells GAH, Cranwell MP, et al: Bovine spongiform encephalopathy: Epidemiological studies. Vet Rec 1988;123:638-44.
 6. Hope J, Reekie LJD, Hunter N, et al: Brain fibrils of novel British cattle disease contain scrapie associated protein. Nature 1988;336:390-2.
 7. Pattison IH, Hoare MN, Jebbett JN: Spread of scrapie to sheep and goats by oral dosing with footal membranes from scrapie affected sheep. Vet Rec 1972;90:465-8.
 8. Fraser H, Hope F, McCornell I, et al: Bovine spongiform encephalopathy. Inst Anim Hlth (AFRC) , Annual Report 1989;1990:13-5.
 9. Kimberlin RH: Scrapie. Br Vet J 1981;137:105-12.
 10. Wilesmith JW , Wells GAH: Bovine spongiform encephalopathy. Curr Top Microbiol Immunol 1991;172:21-38.
 11. Jeffrey W, Almond: Creutzfeldt-Jakob disease and bovine spongiform encephalopathy, any connection? BMJ 1995 ;311:1415-9.
 12. Sakaguchi S , Katamine S , Nishida N , et al: Loss of Cerebeller Purkinje cell in aged mice homozygous for a disrupted PrP Sence. Nature 1996 ; 380:528-30.
 13. Gajdusek DC: Unconventional virus and the origin and disappearance of kuru. Science 1977;197:943-60.
 14. EEC regulatory document note for guidance. Guidelines for minimizing the risk of transmitting agents causing spongiform encephalopathy via

庫賈氏病

行政院衛生署預防醫學研究所病毒組
關嫩嫩

前言

所謂亞急性海綿狀腦病變(subacute spongiform encephalopathies)，已知者包括人類二至三種病如顫抖症(Kuru disease)，庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease;CJD)及CJD的變型古氏曼症候群(Gerstmann-Straussler Syndrome;GSS)，在動物則至少與四類之疾病有關(如表一)。

傳播與流行

顫抖症一度曾地區性地發生於巴布亞新幾內亞的某些部落，後因族人相食之儀式中止後，此病戲劇性地完全消失在年輕年齡層，因此推測族人相食之儀式為其主要傳播途徑。至於CJD，一般相信流行機制更為複雜，由醫學中心報告顯示，病患多數以中老成年人，年齡層介於60-69歲；為全球性的疾病，平均罹患率每年每百萬人人口有0.25-2人。病程發展，由病人感覺混亂，舉止失調，持續數週甚至整月之痴呆，終至昏迷不醒；病發至死亡約2星期至6個月；潛伏期則長達2年至8年。1986年

表一

病名	宿主
庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease;CJD)	人
古氏曼症候群(Gerstmann-Straussler Syndrome;GSS)	人
顫抖症(Kuru disease)	人
狂牛病(mad cow disease)	牛與?家貓
慢性消耗性疾病(chronic wasting disease)	美國糜鹿、騾鹿
羊搔癢症(scrapie)	山羊及綿羊
傳播性貂腦病變(transmissible mink encephalopathy)	貂

英國即發現100,000隻感染狂牛症之病牛，但未及時全面撲殺；去年至今年三月，40歲以下年輕之10名變種庫賈式病病例相繼出現，推測其主要感染機轉為以羊搔癢症組織，包括內臟、肉類及骨骼等之循環餵飼，使病原進入食物鏈由食用而引發傳染及傳播。病原除危及牛畜牧業，尚有牛骨膠製品如甜食、餅乾、蛋糕、魚肝油、化妝品等。動物園動物及家貓亦存在因餵飼污染之肉類及骨骼而感染之可能危險因子。專家不斷警告英國應改變以碎肉及骨骼循環餵飼之作法，相關立法包括一九八九年英國農業部禁止以遭感染之動物腦、骨髓、內臟來製造派餅及肉腸，及禁止以肉碎骨為牲畜之飼料。美國近二十年亦有人類因醫療污染所造成之感染，發現在年輕之病患。病原除了經由食物、醫療之水平傳染，科學家亦指出母子間垂直傳染之可能性，攸關公共衛生安全，乃防治狂牛症措施上不容忽略之處。

感染途徑

利用病變組織液注射老鼠腦，及其餵食老鼠，皆獲得引起傳染之實驗性證

實。病原入侵老鼠之傳染途徑為：腸胃或外皮潰傷→淋巴結間質網→神經系統→中樞神經→引發腦組織之空泡病變。但在猩猩之餵食實驗，卻顯示未引起病變，其是否亦可經由猩猩腸胃消化道侵入感染，並未確知。雖未有針對入侵感染人體腸道之直接實驗報告。然而，英國今年所爆發之狂牛病與該區之年輕病例之出現，確實顯示兩者異種間經食物衍生之傳染性。近二十年美國出現之病例報告，發現亦有經由同一外科手術單位，在癲癇症手術醫療過程中，因使用污染之冠動脈移植器官及冠動脈電極管，而遭感染之三起病例。亦有因使用未經篩檢之多重來源之腦下垂體所抽取之生長賀爾蒙，而致感染之病例。此種報告確實引發有關牙科、外科、傷科之醫療處理，及組織捐贈者之家族史調查與相關篩檢項目等的衛生醫療重大課題。

致病因子

此致病因子主要為一種感染性之病變蛋白質--PrP^{sc}，將感染性組織施以細胞培養，非但不能引發細胞株之明顯的細胞病變效應，亦無法達至如腦組織培養所測得

之高致死劑量。其複製機轉，一度曾認為乃其伴隨有特異性之多核酸分子，後來最被接受的假說乃根據Stanley B.P.(1991年)等提出，為：一個致病性之蛋白質分子(PrPsc)，侵入後會先與一個存在細胞之正常蛋白質分子Prion (簡稱PrPc)結合，形成異雙體(heterodimer of PrPsc-PrPc)，然後轉型成致病型雙同體(homodimer of PrPsc-PrPsc)；下一個循環，則此致病型雙同體，再結合兩個正常分子(PrPc)，並引發轉形成四個致病型分子(PrPsc)。近年來，物化分析除證明PrPsc與PrPc有一級氨基酸構造上之不同定點突變外，三度立體結構變異性亦由蛋白質結晶學研究獲證。帶有變異性基因者，經引入變性之分子啓動整個致病過程之機轉，正被探討中。

病 理

所有庫賈氏病病患有隨著病發狀況，而有緩慢及不規則的腦波，腦脊髓液蛋白質量昇高，胰臟實質病變，其它臨床測試則無法幫助診斷。

確定病理診斷以腦部組織呈典型細胞空泡、海綿狀病變，腦神經細胞死亡，膠細胞增生。傳統腦組織切片，利用浸泡在

SAF(scrapie associated fibrils)誘生之免疫抗體聯結過氧酵素，及酵素基質染色，可觀察到庫賈氏病大腦病變之蛋白纖維所形成之Amyloid plaques組織病變。腦組織經清潔劑、酵素(proteinase K)萃取之SAF，以電泳，再行西方墨點試驗，亦可用上述之間接過氧酵素免疫法，加以呈色分析。

病人組織檢體分析顯示，傳染性組織，主要分佈包括在病患之腦、眼、脊椎索，其次為腦髓液、腎、肝等(見表二)。至於病發時並未及時發現病人之抗體及細胞免疫反應。

基因突變

10% CJD病人有家族性之遺傳基因病變史，prion蛋白質基因座，主要位在二十號染色體。此基因之點突變及其蛋白質之突變與CJD疾病之相關性，已有確切之病例及基礎研究印證，此基因座之第178號(Asp→Asn)氨基酸及第200號(Glu→Lys)氨基酸變異與CJD有關，第102號(Pro→Leu)氨基酸變異及117號(Ala→Val)氨基酸變異與GSS有關。近來，科學家亦發現其它相關連結基因及因子對致病之感受調節，正研究中。

表二 庫賈氏病患者之體液、組織及分泌物之傳染性

傳染性	體液、組織及分泌物
持續存在($\geq 50\%$)	腦、眼、脊椎索
時或存在(4-33%)	腦脊髓液、腎、肝、肺、脾、淋巴結
可能存在(尚待確認)	血、尿
未被檢測存在($\leq 3\%$)	腎上腺、糞便、心肌、唾液

治 療

對於polyanions HPA 23, carageenan, dextran sulfate, amphotericin B 之藥效，實驗證明在事前及注入病原之初投以藥物，可干擾病發，然對已病發之中樞神經則無回復之效。對於病患仍視為致命性之漸進性神經疾病，以需要提供看護為主。

防 治

具有感染性之病人的腦組織、腦脊髓液及其它非神經性組織，皆需經小心包裹，再行棄置處理。雖無絕對之去除傳染性法，然而正確處理，可以有效驟減傳染效價。對於器物表面污染之處理，有如下之三種建議方法：一、熱處理：燃燒丟棄之污染物；或以132°C高溫蒸氣二小時，施加壓力更有助滅菌。二、以大於1 N 濃度 sodium hydroxide 溶劑一小時處理污染物。三、chlorine bleach：在燃燒及強鹼無法使用下，建議以5.25% sodium hypochlorite 處理一小時。而今後尚值得臨床及公衛醫療感控決策者之注意的，乃對組織器官捐贈之家族史調查，及在對產前之基因診斷。生物製劑之組織來源池的篩檢，及血液、組織液在一般例行處理上，應謹防此類海綿狀腦病變致病因子之曝露。

參考文獻

1. Gajdusek D: Subacute spongiform encephalopathies: transmissible cerebral amyloidoses caused by unconventional viruses. In: Fields B, Kinpe D, eds. Virology. New York: Raven Press. 1990: 2289-324.
2. Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, et al: Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of world-wide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. Ann Neurol 1979; 5: 177-88.
3. Will RG, Matthews WB: Evidence for case-to-case transmission of CJD. J Am Vet Med Assoc 1990; 196: 1675-6.
4. Asher DM, Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC: Slow viral infections: safe handling of the agents of the subacute spongiform encephalopathies. Washington D.C.: American Society for Microbiology 1986: 59-71.
5. Asher DM, Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC: Pathogenesis of spongiform encephalopathies. Ann Clin Lab Sci 1976; 6: 84-103.
6. Asher DM, Gibbs CJ Jr: Subacute spongiform encephalopathies slow infections of the nervous system. Clin Microbiol Newsletter 1985; 7: 129-33.
7. Brown P, Liberski PP, Wolff A, et al: Resistance of scrapie infectivity to steam autoclaving after formaldehyde fixation and limited survival after ashing at 360°C. J Infect Dis 1990; 161: 467-72.
8. Pocchiari M, Casaccia P, Ladogana A: Amphotericin B: a novel class of antiscrapie drugs. J Infect Dis 1989; 160: 795-802.
9. Manuelidis EE, Rorke LB: Transmission studies from blood of Alzheimer disease patients and healthy relatives. PNAS USA 1988; 85: 4898-901.
10. Lacey RW: Creutzfeldt-Jakob disease and bovine spongiform encephalopathy. Bovine spongiform encephalopathy is being maintained by vertical and horizontal transmission. Br Med J 1996; 312: 180-1.
11. Featherstone T: Creutzfeldt-Jakob disease and bovine spongiform encephalopathy. Magnetic resonance imaging may have a role in diagnosing Creutzfeldt-Jakob disease. Br Med J 1996; 312: 180.
12. Adams DH: The 'infective' process in scrapie and human spongiform encephalopathy disease. Med Hypothesis 1995; 45: 214-8.