

計畫編號：MOHW108-CDC-C-114-123502

衛生福利部疾病管制署 108 年委託科技研究計畫

計畫名稱：我國庫賈氏病之發生、臨床病程及流行病學相關
因子分析研究

年度/全程研究報告

執行機構：國立臺灣大學 醫學系 神經科

計畫主持人：邱銘章

研究人員：

執行期間：108 年 01 月 01 日至 108 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣壹百伍拾柒萬壹千元整

本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應事先徵求本署同意

目錄

目錄	2
壹、摘要：	3
一、中文摘要	3
二、英文摘要	6
貳、本文	9
一、前言	9
(一) 研究背景	9
(二) 研究目的	13
(三) 多年期計畫之執行成果概要	15
二、實施方法及進行步驟：	22
三、結果	26
(一) 我國庫賈氏病之發病相關因子分析	26
(二) 我國庫賈氏病之危險因子分析	30
(二) 訂定我國通報庫賈氏病之診斷標準工作流程／繼續教育課程	35
(三) 訂定長期存活個案的追蹤調查的方法	40
(四) 國際期刊投稿	47
(五) 庫賈氏症新型生物標記開發與驗證	49
四、討論	52
五、結論與建議	53
六、重要研究成果及具體建議	59
六、參考文獻：	61
八、圖次	66
九、表次	66
附錄一、衛生福利部疾病管制署庫賈氏症病例追蹤報告單	67
附錄二、繼續教育課程講義教材	68
參、經費支用情形	69

壹、摘要：

一、中文摘要

關鍵詞：普利昂蛋白、庫賈氏病、腦波、腦部磁振造影、生物標記、健保資料庫、診斷工作標準流程

普利昂蛋白為庫賈氏病致病原，其在生物體內所扮演的角色功能並不明確，但經過異常折疊(misfolding)之後，變成具傳染性的變異普利昂蛋白(PrPsc)。我國自 1996 年開始庫賈氏病之監測作業，並於 2007 年將其公告為第四類法定傳染病，國內迄今已累計逾 400 名病例，惟因本國民情，病例死亡後接受解剖確診者極少，因此擬藉由本計畫之施行，探討我國人類庫賈氏病之發生、臨床病程及流行病學相關因子。本計劃屬三年期之計畫，計畫全程目標在於探討我國庫賈氏病之發生、臨床病程及流行病學相關因子分析研究，並藉由比對健保資料庫探討防疫制度之完整性。

第二年計畫之主要目標為進行流行病學相關因子分析研究，建議通報及診斷工作標準流程，並確定追蹤存活超過兩年個案，目前已完成所有存活超過兩年個案的檢視分析。

首先針對疾病管制署的通報資料庫進行庫賈氏病之流行病學相關因子分析，目前取得完整資料 431 筆，扣除重新檢視排除個案後共 408 筆，統計期間為 1975-2018 年。以性別來看，女性略多但未達統計上顯著差異，推論性別並非危險因子。但以年齡層為變數來看，發現高峰落在 60-79 歲，所以年紀是個危險因子。再以個案居住地區去計算區域以及都會區/非都

會區的發生率，可看到區域間的數據並無顯著差異，職業與動物接觸也非危險因子。

至於庫賈氏病相關因子與預後分析，將利用人口學資料、臨床症狀、共病為獨立變項，診斷分類及預後（存活年數、如，低於或超過兩年之個案）為因變項，進行邏輯回歸分析。目前資料顯示，14-3-3 陽性與極可能病例的診斷可以做為預後指標。

另一項重要工作為訂定我國通報庫賈氏病之診斷標準工作流程，並與專科醫學學會合辦繼續教育課程。已於 2019 年 5 月 5 日與神經學會合作辦理北部場講座，南部場亦規劃於 11 月 16 日在成功大學舉行，與台灣臨床失智症學會，成功大學神經科合辦。從庫賈氏病的基本介紹到腦波、核磁共振、生物標記等診斷標準，並從感染管控的防疫觀點做宣導，最後以本年度計畫的初步成果作總結。針對人類普利昂病，從各方專業觀點作一個全面性的教育推廣。

訂定長期存活個案的追蹤調查的方法，在第一年計畫中根據統計分析資料我們發現已有死亡通報的 381 位個案中，存活兩年以上的有 83 位。進一步會依診斷程度區分成極可能、可能、和確診案例。加上至今尚存活個案有 27 名之現況，最後排除掉 24 位（其中有 5 位屬於尚存活個案）。最有效方式為循衛生局原有電話追蹤系統，發現臨床病程不合乎庫賈氏病者，徵求同意前往探視。

將資料蒐集與研究過程中發現的問題彙整成對現行通報流程的建議，包括開放 14-3-3 檢測以降低錯誤通報的機率，以及簡化通報調查表，並提

升通報資料的正確性與完整性，最後建議能持續發展生物標記以提高確診率。

第二年的計畫預計會在年中之前完成 1 篇期刊投稿，目前預定會將第一年的疾病管制署的通報資料庫的流行病學資料整理分析結果投稿至國際期刊。

至於新生物標記預期發展完成，透過疾管署可以開始接受臨床檢驗。

二、英文摘要

Keywords: Prion 、 Creutzfeldt-Jakob disease 、 EEG 、 MRI 、 Biomarkers, Taiwan CJD registry, 14-3-3

Prion is the pathogen of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). After mis-folding, the non-infectious cellular prion protein (PrP^c) is converted into pathogenic prion protein (PrP^{sc}). Taiwan started to monitor Creutzfeldt-Jakob disease since 1996. We have accumulated more than 400 cases noticed to Taiwan CDC. This is a 3-year project, we aim to explore and analyze the epidemiological, clinical and biochemical characteristic feature of CJD and to improve our system of disease control on these relentless diseases.

In the 2nd year of this project, we completed the analyses of epidemiological, clinical and biochemical related factors. We also propose suggestion for the notice system and the workflow of our report and diagnosis system. We also make a plan for follow-up of those who have long survival period (longer than two years).

We have now procured 431 cases from the database of the CDC registry. We excluded 24 cases after careful re-examination of the information including clinical course and updated status through follow-up. The analysis reported period covered 1975-2018. There are more women than men but no statistical significant difference. However if we stratified the age, the peak onset ages

were between 60-79 years. There was no significant suburn/urband difference of incidence. Occupation or annial contact were not a risk for incidence. For survival analysis, the female gender had a longer survival but did not reach statistical significance. The diagnosis of probable CJD and the positivity of 14-3-3-protein in CSF could be considered as prognostic indicators.

We also held two conferences of continuous education on CJD for physician one was on May 5th 2019 co-hosted by Taiwan Neurological Society in TICC, Taipei and the other was on Nov 16th 2019 co-hosted by Taiwan Dementia Society in NCKU, Tainan. We introduced the basis of CJD diagnosis including clinical manifestations, EEG characteristics and MRI differential diagnosis (mimics) and biomarkers. We also talked about the disease control in a hospital setting. In the end, we concluded with domestic data this research project. It is a very comprehensive education program.

We also propose a follow up protocol. In the 381 cases with mortality report, there were 83 of them who lived longer than 2 years after symptom onset. There are 27 patients who still are alive. The most effective way would be following the tracking system of local health administration. If there is any condition against CJD clinical course in their telephone follow-up, they could ask for family's consent for the principal investigator to visit.

We also propose suggestions on current registry and report system including open the 14-3-3-test service to reduce irrelevant notices and to

simplify the report forms to improve the accuracy of reported information.

Also provide a more comprehensive protocol for biomarkers and genetic markers for each registered case.

We have a publication plan in this year. We will submit our report based on the epidemiological findings to an international scientific journal.

We have developed new biomarkers and would be able to take new samples through our CDC registry system.

貳、本文

一、前言

(一) 研究背景

為配合衛生福利部科技施政目標「確保衛生安全環境整合型計畫」及「全球衛生安全—追求防疫一體之傳染病整合防治研究計畫」等發展主軸，並依當前傳染病流行現況與防疫政策發展等需要，擬規劃進行普利昂病（prion disease）防治政策及創新普利昂蛋白檢驗技術之研究發展，並探討普利昂病防治機制等，透過本科技研究計畫，整理普利昂病的臨床盛行率以及發病的危險因子，研究成果做為制定健康促進為導向之政策，以提升防疫服務品質。

細胞普利昂蛋白（PrP^C）簡稱普利昂蛋白，是存在於各種器官與組織的一種細胞表面蛋白，尤其是在中樞以及周邊神經系統為最豐富（Bendheim et al., 1992）。普利昂蛋白普遍存在於鳥類、哺乳類動物的細胞（Wopfner et al., 1999），因此可能有它重要的生理功能。然而普利昂蛋白的錯誤折疊以及所導致的病原體普利昂蛋白（PrP^{Sc}）的聚集會引發致命的神經退化（Prusiner, 1982）。錯誤折疊的普利昂蛋白是一種病原體，可進行細胞對細胞，甚至是跨物種的傳染（Prusiner, 1998）。

在細胞膜上的普利昂蛋白所進行的蛋白分解有點類似於類澱粉前驅蛋白（amyloid precursor protein），會進行 α -、 β -、甚至 γ -的分解。分解的結果分別產生稱為N1 + C1, N2 + C2 和 C3 的片段（S. G. Chen et al.,

1995; Harris et al., 1993; Lewis et al., 2016; Walmsley, Watt, Taylor, Perera, & Hooper, 2009). α -分解的結果可以讓 C1 片段不易被轉變成病原體普利昂蛋白 (PrP^{Sc}) (Westergard, Turnbaugh, & Harris, 2011),且在疾病狀態下 β -分解的速度會增加(S. G. Chen et al., 1995)。

相對於主要是 α -helix 結構 (40% α -helical, ~ 3% β -sheet) 的非感染性的細胞普利昂蛋白 (PrP^C) 為可溶於清潔劑、可被蛋白酶分解,具傳染性的病原體普利昂蛋白 (PrP^{Sc}) 主要是 β -sheet 的結構 (~30% α -helical and ~40% β -sheet),不容於清潔劑也無法被蛋白酶分解(Zahn et al., 2000)。這種不被蛋白酶分解的特性是我們在量測病原體蛋白 (PrP^{Sc}) 所利用的一種指標。而病原體蛋白 (PrP^{Sc}) 與細胞普利昂蛋白 (PrP^C) 接觸到之後會改變細胞普利昂蛋白的結構成為 β -sheet, 這種 β -sheet 結構的病原體蛋白除了具細胞到細胞之間的傳染性外,因為其結構較為規則,容易形成寡體 (oligomers) 進一步堆積成小纖維 (fibrils),最後導致海綿樣腦病變 (Requena & Wille, 2017)。雖然病原體蛋白 (PrP^{Sc}) 因為其蛋白的難溶性 (general insolubility) 與易聚合性 (propensity to aggregate) 所以高解析度的構造分析有其相當的困難。從低溫電子顯微鏡與 X 光纖維繞射的研究了解,病原體蛋白 (PrP^{Sc}) 是一種四階 β -螺旋筒狀結構。

人類普利昂病的診斷主要還是採取多重準則的綜合性判斷(Zerr et al., 2009),其準則包括:臨床神經學檢查、腦波變化、磁振造影以及腦脊髓液檢測等。

臨床和神經學的檢查是診斷普利昂病的要件,包括初期出現記憶力

衰退的急性失智、行為異常及步態不穩或肢體共濟失調。隨著病程進展，除了上述症狀逐漸惡化，患者的四肢與軀幹會有劇烈肌躍性抽動（myoclonus）、發生視力模糊、肢體無力、麻木感、癲癇等。並在短期之內（數週～數月）導致臥床 (Kubler et al., 2003)。

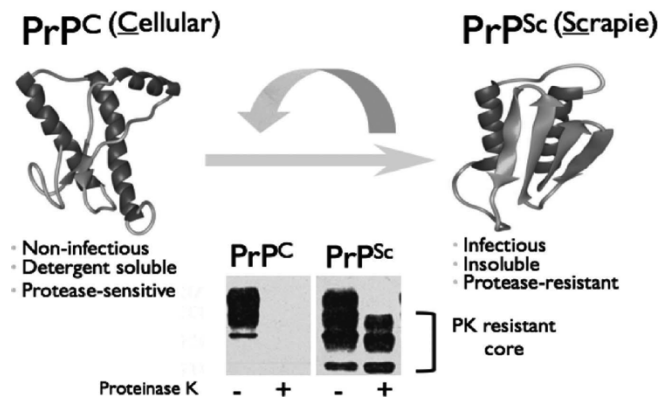
患者的腦波變化則會出現週期性銳波-慢波（只在疾病的某些時期和階段）(Lanska, 2001)。磁振造影影像在特定部位出現訊號變化，如大腦皮質的皮質彩帶病徵（cortical ribbon sign），或基底核、視丘 T2 訊號增強，基本上磁振影像的敏感度相當高。然而需要注意的是還有其他疾病（例如：代謝性腦病變，癲癇發作後）也可能會有類似變化 (Meissner et al., 2009)。

還有腦脊髓液的蛋白質分析，國內大部分是分析 14-3-3 蛋白 (Gmitterova et al., 2009)，可惜 14-3-3 蛋白在國人罹患普利昂病的患者中只有 50%左右的敏感度。此外可由家族性病例分析 PrP 基因（familial *PRNP* mutations）(Llorens et al., 2017)，同理在在變異型庫賈氏病（vCJD）可以偵測 codon 129 (M/V) 的多形性（polymorphisms）。

雖然我國自 1996 年開始庫賈氏病之監測作業，2007 年將其公告為第四類法定傳染病，國內迄今也已累計逾 400 名病例，惟因本國民情，病例死亡後接受解剖確診者極少，最後在防疫觀點的診斷，基本上是採取專家會議的共識決來確定診斷。因此 希望能夠藉由本計畫之施行，開發新的生物標記，比如用 RT-Quaking induced conversion 的方法來量測病原體的普利昂蛋白，做為診斷普利昂病的重要生物指標 (Schmitz et al., 2016)。

在追蹤我國 400 多例的病歷當中發現有些患者在發病後又存活了超過兩年的時間，這些患者需要進一步追蹤。因為最近的研究發現 α -synuclein 的存在可能可以干擾病原體的普利昂蛋白轉化而延長病患者的存活。綜上所述，除發展新的生物標記外，我們團隊將探討我國人類庫賈氏病之發生、臨床病程及流行病學相關因子，與各國進行比較，另將藉由與國外知名學者專家進行相關交流，以提昇診斷及防治量能。

Normal and Pathogenic Prion Protein



(二) 研究目的

本計劃屬三年期之計畫

計畫全程目標：

探討我國庫賈氏病之發生、臨床病程及流行病學相關因子分析研究

【第1年】 主要目標為經由國際專家學者以及研究人員的交流來提昇我國的診斷能力，其次是經由跨領域團隊的組成，多面向地檢視我國庫賈氏病之發生及臨床病程

- 跨領域團隊的組成

- 邀請國外具普利昂病臨床診斷、檢驗、影像醫學、病理學專業之專家來台進行相關交流。

- 進行我國庫賈氏病之發生及臨床病程相關研究

比對傳染病通報系統健保申報庫賈氏病個案之差異性

歸納出我國庫賈氏病的臨床病程與特徵

【第2年】 主要目標進行流行病學相關因子分析研究，定訂診斷工作標準流程並推廣標準流程，追蹤存活超過兩年個案

- 我國庫賈氏病之流行病學相關因子分析

- 訂定我國通報庫賈氏病前之診斷工作標準流程

訂定工作標準流程

辦理繼續教育課程

- 訂定長期存活（超過兩年）追蹤調查的方法

- 完成 1 篇期刊投稿。

【第3年】 主要目標追蹤存活超過兩年庫賈氏並分析其原因

- 存活超過 2 年庫賈氏病個案之追蹤及調查，並進行相關分析

- 辦理 1 場國際研討會

- 完成 2 篇期刊投稿

- 修訂病例調查表

(三) 多年期計畫之執行成果概要

第一年執行成果

1. 國外專家學者交流

與臺灣臨床失智症學會共同邀請，日本神經科學庫賈氏症專家：水澤英洋 (Hidehiro Mizusawa) 先生 (日本前任神經醫學會會長)，已於 3/17、3/18 到台演講兩場，台北場: The Japanese experience of research of Creutzfeldt-Jakob disease - an update. 台南場: Heidenhain variant of CJD。會議名稱：2018 International Congress on Space and Dementia。提供國內與會者學習與交流機會。

2. 通報資料庫分析

在疾病管制署同仁協助之下，自 1999 年起所通報的個案中整理出資料較完整的 315 位庫賈氏症病患資料，並針對這些資料的人口學、流行病學、臨床症狀、病程以及腦電波、核磁共振影像進行整理、登錄再進一步分析。

在 315 人的疾管通報庫賈氏病的患者中，平均發病年齡為 66.3 ± 10.6 歲 (27-91 歲)，高峰為 60-79 歲，女性略多於男性多 162 人 (162 人，51.4%)，平均症狀出現後至診斷時間平均為三個多月 (96.4 ± 137 天)。在有死亡通報的 278 人中，診斷後平均存活壽命約為一年五個月 (519.36 ± 580.32 天)，從不到一天到超過 10 年 (3934 天)。

臨床病程被記載為急性者佔 51.4%，其中單側發病者佔 32.1%。前 5 名的前驅症狀最常見的為步履不穩 (61%)，其次為健忘 (60.5%)，睡眠

障礙 (34.9%)，視力模糊 (31.7%) 以及頭暈 (29.2%)。

臨床上觀察紀錄到的前 5 名發病病徵為軀幹的共濟失調 (trunkal ataxia 62.1%)，其次記憶問題 (54.3%)，錐體外系統病徵 (34.7%)，失語 (30.5%)，肌躍性症 (myoclonus 28.9%)。其他如構音障礙 (dysarthria 20.9%)，視覺失識症 (visual agnosia 19.3%) 也不少見。以癲癇為初發症狀的並不多 (4.8%)。病程當中除了一定會出現的失智症狀外 (100%)，以肌躍症 (67%) 最多，達三分之二的個案出現此症狀；運動不能性緘默 (akineti mutism 56.2%)、錐體外系統病徵 (52.1%) 也都超過一半。錐體系病徵有 30.3%，癲癇性發作可以升高達 22.5%。

在 315 名通報個案中有 29 人無腦波資料，有腦波資料的 286 人中具典型的腦電圖 (EEG) 週期性尖銳組合波 (periodic sharp wave complex, PSWC) 者有 183 人，比例為 60.8%，可視為腦波檢驗之敏感度。腦電圖受檢時以單側出現週期性尖銳組合波佔 19.1%(右側為多，右左比為 21:14)。典型尖銳組合出現時間約為發病後三個月 (94.4 ± 141.6 天)，週期性的間隔平均為 0.8~1.0 秒 (範圍 0.5~2.0 秒)。其餘腦波型態有些人純粹是慢波有些則是加上非典型尖銳波。

腦部核磁共振 (MRI)：在基底核尾核 (caudate)、殼核 (putamen)、丘腦枕 (pulvinar) 有高密度變化 (high density in diffusion and or flair/T2) 或皮質緞帶徵象 (cortical ribbon sign)。在有腦部核磁共振資料的 284 人中 大腦皮質的緞帶徵象最常見於頂葉 (右/左 78%/81%) 其次是顳葉 (右/左 69%/75%) 和額葉 (右/左 73%/69%)。枕葉兩側大概只有 50%。

基底核以尾核為最常見（右／左 46%/44%）。在新型庫賈氏症常見之丘腦枕在疾管通報資料庫絕大多數為散發型的病人只有不到 10%（右／左 9%/9%）。在有腦部核磁共振資料的 284 人中只有 9 人為無基底核高密度變化或皮質緞帶徵象，也就是說在疾管通報資料庫中腦部核磁共振的敏感度高達 97.5%。

兩個檢查相比較，腦部核磁共振的敏感度（97.5%）顯著高於腦波檢驗之敏感度（60.8%）。同理腦部核磁共振出現上述特異病徵比腦波出現週期性尖銳組合波的時間平均早了 50 天。但也有極少數的例外，即雖然腦波出現週期性尖銳組合波但腦部核磁共振尚無出現基底核高密度變化或皮質緞帶徵象的情況發生。

3. 健保資料庫分析

由於全民健保資料庫歸人檔，把所有個人歷年的就醫資料合成一個檔案，可進行縱貫性研究，唯全民健保資料庫歸人檔因為個資保護的關係，為去連結檔，生日只到年份，需仔細比對方能確保為同一位患者。所幸庫賈氏病為罕見之神經退化性疾病，全球發生率為每年每百萬人 0.5~1 人發病。不易混淆。但需擔心因發生率低，健保資料抽樣檔案，可能所得庫賈氏病人資料數量不足。

目前初步分析得到依性別、年齡計算的年度發生率：在 2000 年到 2015 年間平均為每百萬人 0.67（0.58~0.75），女性（0.67）略高於男性（0.65）。以及年度盛行率：由 2000 年為每百萬人口 0.99 人，至 2015 年增加為每

百萬人口 4.9 人。自健保資料庫中一共找出 299 筆個案資料，與疾病管制署通報資料庫中 1999 年到 2018 年共 315 筆資料在人數上近似。初步可以依照年度發生率和疾管通報資料庫中的個案進行發病年齡、人口學、時間軸上的整體比對。但通報時間與健保申報時間會有落差，例如早期個案疾管通報速度較慢，不過近期的個案應該都比健保申報時間早（住院滿一個月或出院時才申報）。

4. 新型生物標記

在生物標記上進行前導研究，已經量測了腦脊髓液（CSF）包括 total Tau, p-Tau, A β 40, 42, α -synuclein 共 5 種失智症相關的蛋白質。並和 Western Blot 14-3-3 的結果做初步比較，區分陽性組與陰性組，分別比較兩組以 IMR 量測上述五種生物標記，結果並無差異。於第二年繼續檢體量測，並比較同一位患者之 CSF 與血液中各種生物標記。

RT-Quaking induced conversion 的方式利用放大增長病原體普利昂蛋白（PrP^{sc}）至可量測的極高濃度，會導致原來低感染力的腦脊髓液成為具高度感染力的樣本，在考量實驗室生物安全的條件下已經決定放棄。

目前計畫進行中的以免疫磁減量技術(IMR)來量測腦脊髓液中普利昂蛋白極低量（估計 sub-pico 甚至 fento g/ml），相對於 RT-QuIC 是安全性較高且較為簡便的方法，若能研發成功將帶來可觀效益。雖然因檢體年代久遠、保存品質不佳以及隱私保密導致檢體編號對不上等問題而面臨諸多執行上的困境，目前尚看不到顯著成果，但相信仍有繼續研究的價值。

有關 IMR reagent 製備與 p-tau181 略述如下：

The reagent consisted of dextran coated Fe₃O₄ magnetic nanoparticles (MF-DEX-0060, MagQu) that were functionalized with antibody against phosphorylated tau protein at threonine 181 (MN1050, Thermo Fisher Scientific Inc.). The antibody was covalently bonded to the dextran shell of the magnetic nanoparticles. The hydrodynamic diameters for the antibody-functionalized magnetic nanoparticles were determined using laser dynamic scattering (SZ-100-S, HORIBA). The results show a mean value of 53.4 nm and a standard deviation of 10.7 nm. The nanoparticles were dispersed in ddH₂O. The magnetic concentration of the reagent was 8 mg-Fe/ml. This was detected using an alternative-current magnetosusceptometer (XacQuan, MagQu). 前述內容已經被 Journal of Alzheimer's disease 接受刊登 (2017)。

討論

將目前統計完成之 315 筆臨床與人口學資料與日本 10 年的 922 人的散發型的庫賈氏病的分析結果做比較。我們的平均年齡 66.38 ± 10.6 歲 (27-91 歲)，女性略多 51.4 %，日本是 68.3 ± 9.6 歲 (32-94 歲) 女性 58.6%。

病程日本是計算到出現運動不能性緘默平均 4.6 ± 7.9 個月 (0-168 個月)。台灣是計算存活壽命約為一年 5 個月 (519.36 ± 580.32 天)，從不到一天到超過 10 年 (3934 天)，所以一樣有超過 10 年的情況。

臨床症狀除了失智都是 100% 外。共濟失調、肌躍症、運動不能性緘默，錐體外系統病徵、錐體系統病徵都有，在兩國病人都是屬於常見之臨床症狀。只是我們的研究再進一步細分前驅、發作和病程，在盛行率上無法直接相比。

至於腦波與腦部核磁共振的陽性率上兩國資料相差較多，日本的週期性尖銳組合波的陽性率高達 97%，台灣只有 60% 出頭，這跟在台灣有時追蹤腦波檢查次數不夠頻繁與時間不夠長久有關。反之腦部核磁共振的陽性率日本只有 82% 台灣卻高達 97%，因為日本研究報告在 2010 年發表，報導的是過去 10 年，腦部核磁共振的造影技術與品質近年來改善很多是可能的主因。

台灣的經驗顯示腦部核磁共振的敏感度極佳，可以以此提早做診斷；而日本經驗讓我們知道，腦波需要長期定期追蹤，至少要兩個月，這是在下一年度訂定診斷工作標準作業流程時需要注意的一個項目。

在生物標記腦脊髓液 (CSF) 包括 total Tau, p-Tau, A β 40, 42, α -synuclein 共 5 種失智症相關的蛋白質在 Western Blot 14-3-3 的陽性與陰性組兩組結果做初步比較並無顯著差異。可能數量尚少，也可能代表的生理病理意義不同，需再進一步做臨床關聯性分析，才能知道新的生物標記是否有臨床診斷的運用價值。

二、實施方法及進行步驟：

第二年之主要目標為進行流行病學相關因子分析研究，訂定診斷工作標準流程並推廣標準流程，追蹤存活超過兩年個案。

(一) 相關因子分析

1. 第一年度編列 26 萬元預算申購之健保資料庫自第一次使用日算起可有一整年的使用權限，其資料範圍涵蓋全台使用健保之國人，並非以往的百萬歸人檔。目前已從中計算得出我國庫賈氏病的年度發生率以及盛行率。在新的年度將延用原本申請之項目進行更進一步的分析，各項目包括：門診處方及治療明細檔、門診處方醫令明細檔、住院醫療費用清單明細檔、住院醫療費用醫令清單明細檔、保險對象資訊檔以及重大傷病檔，資料篩選範圍為 ICD-10-CM Diagnosis Code A81.0X，包括 A81.0(Creutzfeldt-Jakob disease)、A81.00(Creutzfeldt-Jakob disease, unspecified)、A81.01(Variant Creutzfeldt-Jakob disease)、A81.09(Other Creutzfeldt-Jakob disease)。

然而因為牽涉到健保資料庫在法規上禁止使用資料庫時溯及個人，將利用庫賈氏病罕病特性（發生率小於或等於百萬分之一），交叉比對至地區、通報醫院、住院日期、性別、出生年月（年齡），並將持續與相關領域專家商討分析對策，以期能突破資料比對上的困境。目前交叉比對因健保資料庫管理單位即使技術上縮減到只有死亡月份與年齡性

別都不允許，這部分牽涉到法規的問題無法再進行。

2. 發病相關因子分析：利用人口學資料、臨床症狀、共病為獨立變項而診斷分類及預後（存活年數、如，低於或超過兩年之個案）為因變項。進行邏輯回歸分析。
3. 危險因子分析：利用通報資料庫個案病例調查表所提供資料作危險因子分析，包括職業、過去病史、家族史以及動物暴露接觸史等，所得之統計結果可作為日後防疫政策之依據。並且同時檢視病例調查表之疏漏，為第三年計劃中修訂病歷調查表之目標作準備。

(二) 訂定我國通報庫賈氏病之診斷標準工作流程／繼續教育課程

1. 我們首先訂定一套暫定的標準工作流程，並與專科醫學學會（台灣臨床失智症學會、老年精神醫學會、神經學學會）相關領域專家討論請益，達成共識後將與各學會合辦南北各一場的繼續教育課程，對象以診斷、照顧庫賈氏病之神經科醫師為授課主體，以提升診斷、照護與日後防疫效能。
2. 在收集與會者的意見之後，召開專家諮詢會議與各相關領域專家集思廣益，訂定我國通報庫賈氏病前之診斷工作標準流程，確立必要的臨床資料，與實驗室檢查的項目，以及治療照護的原則。並將相關資料提供各相關專科醫學會參考。

(三) 訂定長期存活個案的追蹤調查的方法

第一年計畫中我們發現診斷後至死亡的時間最短不到一天最長可達 10 年以上。已有死亡通報 278 位中存活兩年以上的只有 71 位（有些可能已經死亡但未通報）。先依診斷程度區分成極可能、可能、和陽性案例，再進一步分析已有死亡通報者的人口學資料、臨床症狀、共病、腦波、腦部磁共振影像是否有所差異，並確認通報資料的完整性與診斷條件的可靠性。完成已有死亡通報個案之統計分析後，再以此為基礎追蹤尚存活個案之現況，以探討長期存活的最可能原因。將與疾管署庫賈氏症病例審查會議同步，定期進行通報個案追蹤以及資料更新，並持續蒐集各地新通報個案之檢體，包括 CSF 與血液樣本，以利新型生物標記的開發。

(四) 國際期刊投稿

第二年的計畫預計會在年中之前完成 1 篇國際期刊的投稿，目前預定將第一年的疾病管制署通報資料庫的流行病學整理分析結果投稿至國際期刊，題為“我國庫賈氏病之流行病學相關因子分析研究”。若有機會則可考慮國內外相關研討會發表，增加台灣在相關領域的可見度與對世界衛生防疫的貢獻。

(五) 庫賈氏症新型生物標記開發與驗證

新生物標記完成開發，建立標準曲線與對照組，開始試行免費接受臨床樣本進行檢驗，接受臺灣各地通報新發個案的 CSF 與血液樣本，進行臨床驗證。

從第一年的前驅研究當中的 total Tau, p-Tau, A β 40, 42, α -synuclein 共 5 種失智症相關的蛋白質生物標記挑選出來具臨床檢驗潛力的（包括疾病偵測、診斷輔助與疾病嚴重度追蹤）。並開發普利昂蛋白的 IMR（免疫減磁）的檢測法。先以疾病管制署通報資料庫的寶貴樣本做為臨床實證的重要依據，完成之後再接受新通報個案之臨床樣本的免費檢測。

RT-Quaking induced conversion 的方式利用放大增長病原體普利昂蛋白

（PrPsc）至可量測的極高濃度，可能導致原來低感染力的腦脊髓液成為具高度感染力的樣本，在考量實驗室生物安全的條件下已經決定放棄。預計在第三年計畫中與澳洲的國家庫賈氏病登錄中心（Australia National Creutzfeld Jacob Disease Registry, ANCDJR）進行腦脊髓液樣本交流與檢驗技術的合作，將所蒐集之檢體送至國外實驗室檢測，比較兩方結果。有 Florey Institute 協助做 RT-QuIC，我國進行則協助他們進行 IMR 超高敏感度的普利昂蛋白檢驗，並預計在第三年計畫中編列預算邀請澳洲 Florey Institute Collin Masters 教授來台演講交流。

三、結果

(一) 我國庫賈氏病之發病相關因子分析

盛行率由發生率累加而來，看起是一個向上的趨勢。一個值得注意的點是，台灣的存活時間較國外來得長。這可能牽涉到長期照顧的問題，與國內醫療照護品質以及文化民情有關。

表 1-1. Annual incidence rate per 1,000,000 person year of CJD in Taiwan from 1998 to 2017

Crude annual incidence in 2-year period										
	1998- 1999	2000- 2001	2002- 2003	2004- 2005	2006- 2007	2008- 2009	2010- 2011	2012- 2013	2014- 2015	2016- 2017
Men	0.44	0.48	0.70	0.61	0.39	0.95	0.99	1.41	0.73	1.02
Women	0.70	0.60	0.50	0.45	0.62	1.00	0.82	1.03	1.19	0.97
Total	0.57	0.54	0.60	0.53	0.50	0.97	0.91	1.22	0.96	1.00
Total (1998–2017)										
No. of CJD cases	Crude incidence (95% CI)		Age-adjusted incidence (95% CI) ^a							
179	0.77(0.66-0.89)		0.63(0.49-0.78)							
180	0.79(0.68-0.91)		0.61(0.46-0.75)							
359	0.78(0.70-0.86)		0.62(0.52-0.72)							

^aAge-adjusted annual incidences were calculated with the use of Taiwan census data in 2000

發生率從 Crude rate 來看是有增加的趨勢，總體上 2002-2003 年數值落在 0.6，期間持續成長，2016-2017 年達到 1.00（每百萬人）。然而經過年齡分佈的校正，在 adjusted rate 上就能發現，incidence 其實並沒有增加。考慮到人口結構，觀察值的增加基本上是人口老化的關係，與失智症的 incidence 是同樣的道理。實際上的情況是穩定的，大約維持在 0.6 到 0.7 之間。

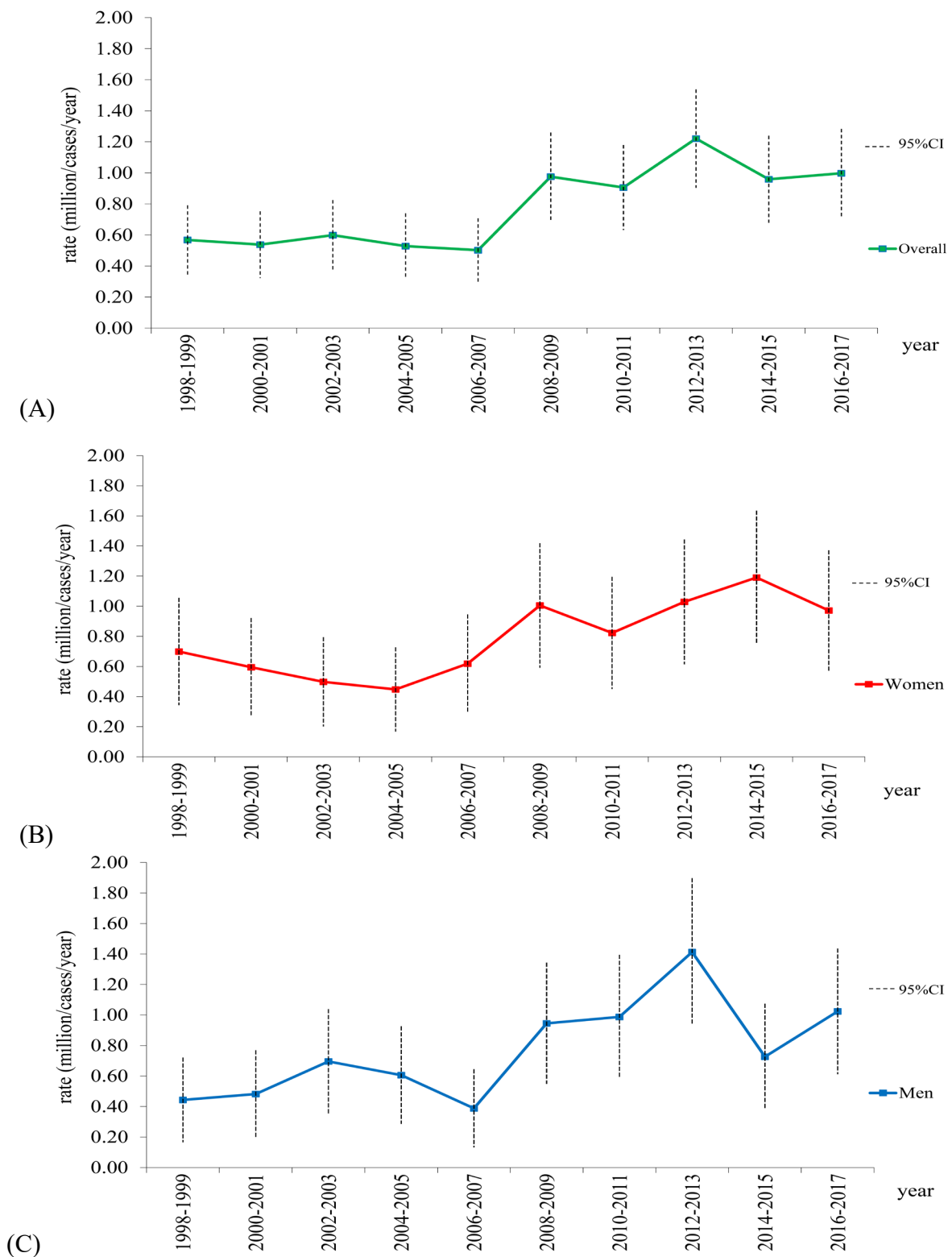


圖 1-1 Biennial crude incidence and 95% CI of sporadic CJD in (A) overall, (B) women, and (C) men.

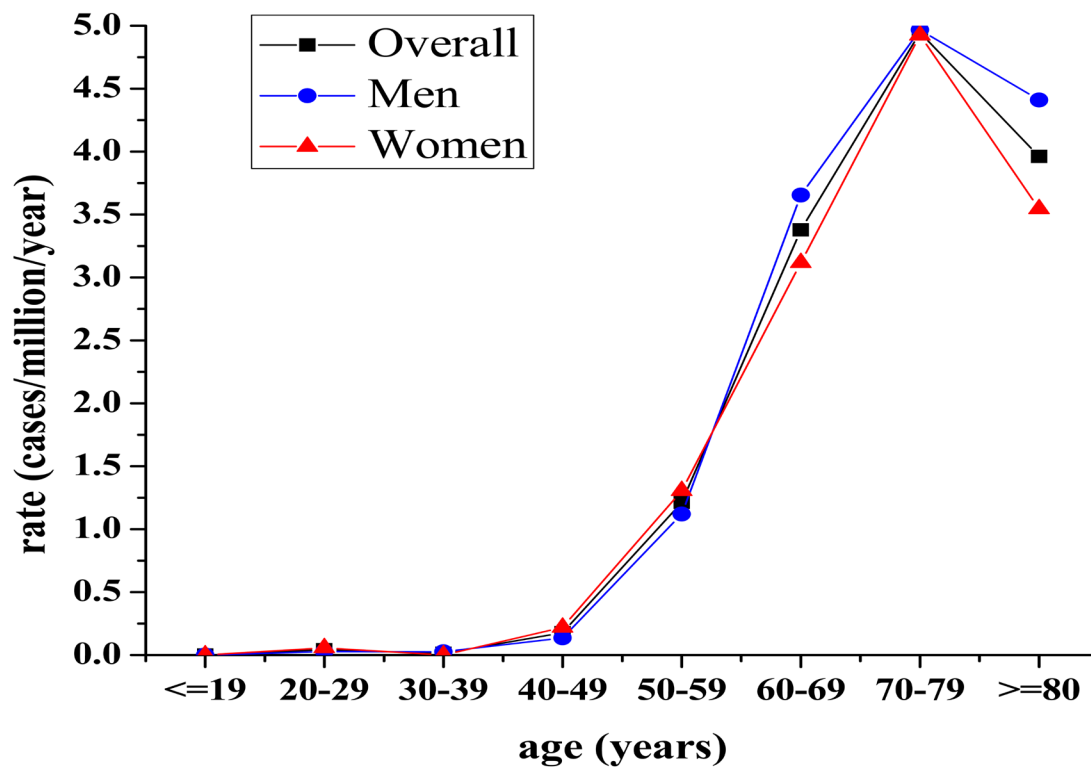


圖 1-2. Annual incidence rate of sporadic CJD by gender and age.

從性別與年齡來看發生率，可以發現 60 歲以上的發生率有明顯的上升，70-79 歲組則是一個高峰，約在 5（每百萬人/年）左右。代表對 70-79 歲年齡層的國人來說，每年每百萬人中會有 5 位的發病率。

表 1-2. Secular trends of overall and sex-stratified incidence rates (per 1,000,000 person year) of CJD in Taiwan from 1998-2007 to 2008-2017.

Variable	1998-2007	2008-2017	Trend test β	<i>p</i>
Men				
Crude	0.52	1.02	0.6670*	<0.0001
Adjusted ^a	0.50	0.76	0.4143*	0.0092
Women				
Crude	0.57	1.00	0.5653*	0.0003
Adjusted ^a	0.53	0.68	0.2474	0.1140
Total				
Crude	0.55	1.01	0.6161*	<0.0001
Adjusted ^b	0.52	0.72	0.3308*	0.0030

^a Adjusted for age .

^b Adjusted for age and sex.

* *P* for linear trend test <.05.

從長期趨勢來看發生率，分成 1998-2007 年與 2008-2017 年兩個區段去做比較。初步來看是 0.55 到 1.01 的明顯落差，但作年齡與性別的校正之後可看到差距減少，在 0.52 到 0.72 之間。不過仍是一個上升的趨勢，也許可以考慮除了年齡因素之外，是否因通報效率的提升而導致了發生率的增加。

(二) 我國庫賈氏病之危險因子分析

目前取得完整資料 431 筆，扣除排除個案後共 408 筆，統計期間為 1975-2018 年。首先從個案的性別與年齡層做為變數去分析。以性別來看，男性 200 人、女性 208 人，女性略多（50.86%）但未達統計上顯著差異，推論性別並非危險因子。

以年齡來看，平均發病年齡 66.86 ± 10.05 歲（最年輕 22 歲，最年長 91 歲）。將年齡分層（分為 40 歲以下、45-49 歲、50-59 歲、60-69 歲、70-79 歲及大於等於 80 歲等六組）發現高峰落在 60-79 歲此年齡層。60-69 歲組佔 31.6%，男性略多；70-79 歲組佔 31.3%，女性略多；80 歲以上組則有緩和現象僅 8.4%，男女約各佔一半。（圖 2-1）再以 60 歲作為分界點，發現 60 歲以下發病個案只佔 23.4%，60 歲以上佔 71.2%，所以年紀是個危險因子。

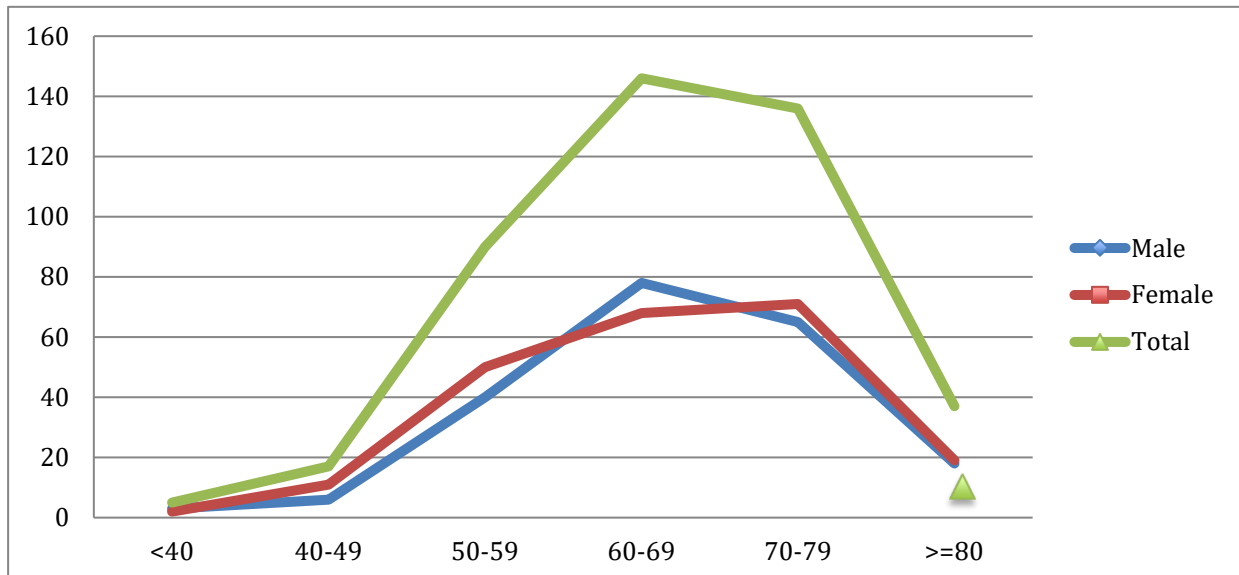


圖 2-1. 發病年齡 – 依性別、年齡層之比較

在職業種類上雖無精確的職業別人口數可進行統計分析（408 筆個案僅 287 筆有職業紀錄），但就目前的資料可以看出畜牧、屠宰、販售或餐飲相關的行業並無顯著增加，分別佔 2%與 4%（圖 2-2），與過去認為動物接觸會提高罹病風險的認知有所落差。家庭主婦的比例高達 30%，其原因可能是因為在工作職業的身分報告上本來家庭主婦的比例在人口群中就很高，並無疾病相關的意義。然而一些時間較早的個案，由於當時資訊蒐集不全，數據的取得有困難。

目前遭遇的困難在取得各個職業的不同年齡性別的人口數以進行人口學變項的校正。動物暴露史在通報資料庫中，相對缺乏，目前只能用職業別來趨近。

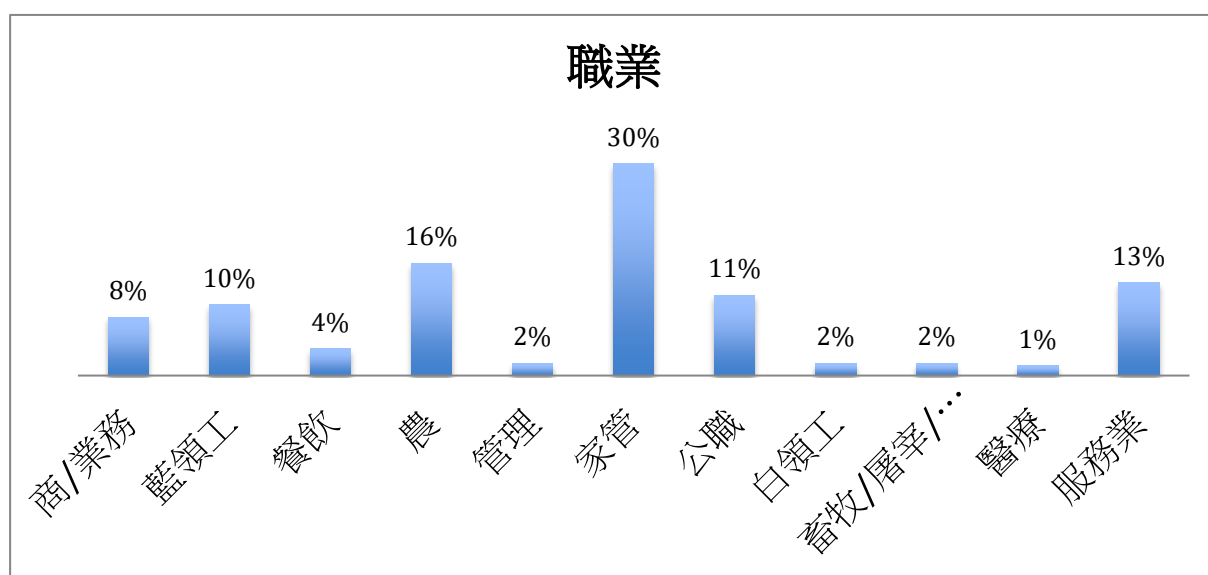


圖 2-2. 職業別比率

自通報資料庫取得的個案資料在整理時可發現時間越早越不完整，因此發生率僅擷取 1997 年疾管署成立通報小組後的資料去分析，共 368 筆。

將台灣區分成北部（台北、新北、基隆、桃園、新竹、宜蘭）、中部（苗栗、台中、彰化、南投、雲林）、南部（嘉義、台南、高雄、屏東）、東部（花蓮、臺東）四區，除以各地區 1997 至 2018 年平均人口，得出區域發生率（圖 2-3）。可看到發生率最高的地區在東部，其次是北部、中部，最低在南部。

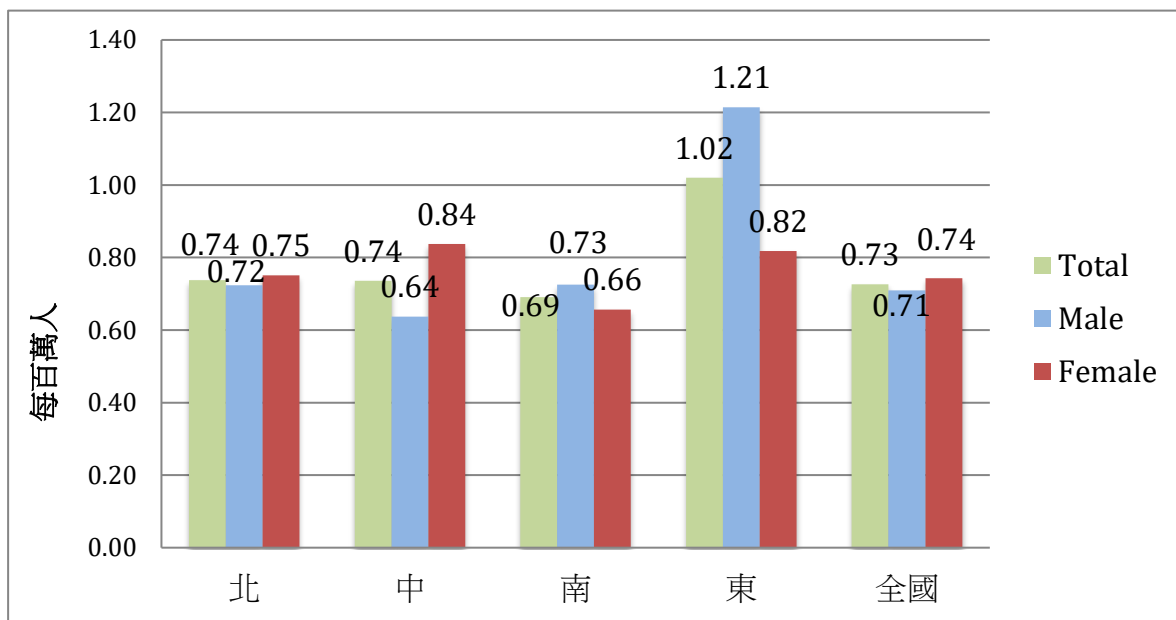


圖 2-3. 我國庫賈氏病發生率 – 依地區、性別之比較

再將居住縣市分成六都（台北、新北、桃園、台中、台南、高雄）以及六都以外，比較都會區與非都會區，可看到六都的發生率（0.74/每百萬人）略高於六都以外的區域（0.71/每百萬人），但並無顯著差異。（圖 2-4）

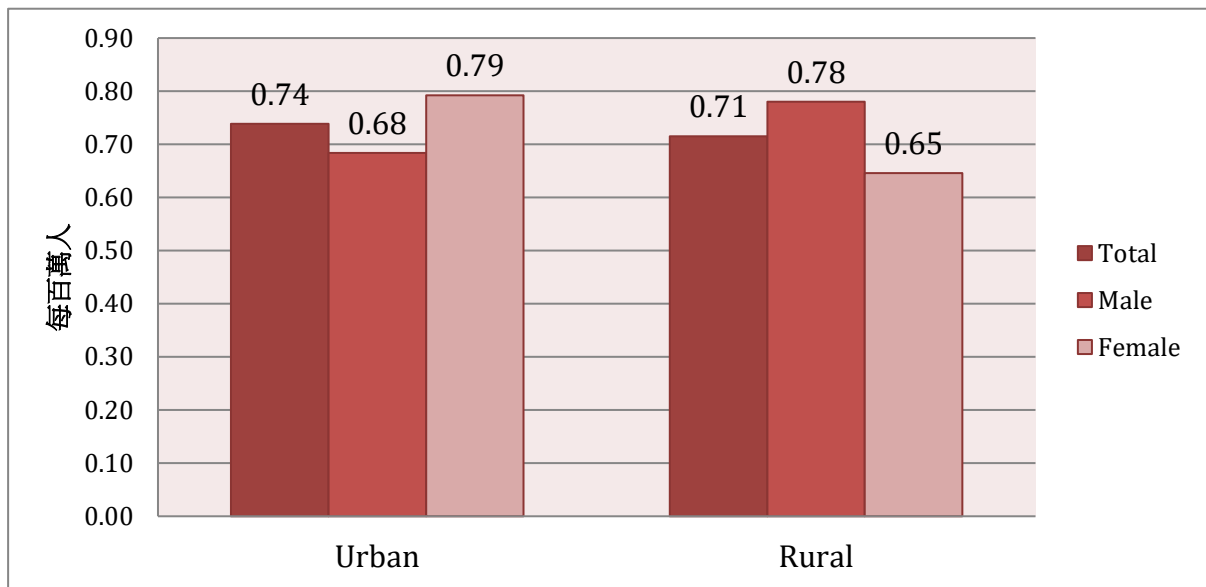


圖 2-4. 我國庫賈氏病發生率 - 依都會區/非都會區、性別之比較

從共病去分析危險因子（圖 2-5），看到比例最高的是高血壓，其次是神經外科以外的其它手術，第三是糖尿病。

然而從前面發病年齡的統計數據可知高齡是可能的危險因子（60 歲以上發病佔 74%），考量我國老年人三高的盛行率：65 歲及以上高血壓盛行率為 46%、糖尿病 18%、血脂異常 36%（資料來源：衛生福利部國民健康署「台灣地區老人營養健康狀況調查 1999-2000」，我們必須排除代謝症候群在這裡代表的意義。

疾病或共病史無明顯差異，值得注意的一點是 CJD 可以與阿茲海默症或巴金森氏症合併存在，需考慮這些 proteinopathy 是否會干擾 prion protein 的表現，可能需要進一步的動物實驗去釐清不同蛋白間的相互作用。

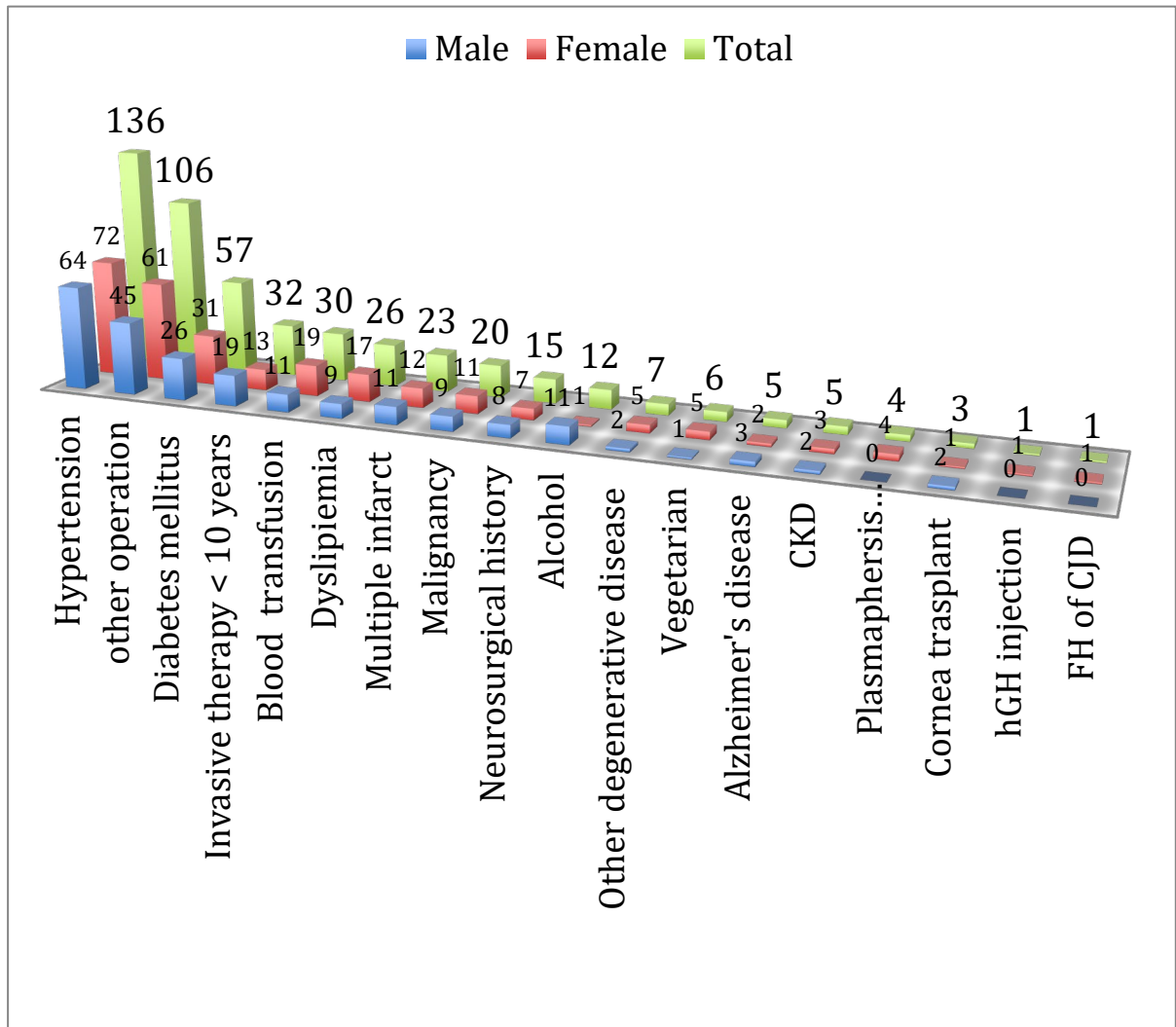


圖 2-5. 庫賈氏病通報個案過去病史統計

(二) 訂定我國通報庫賈氏病之診斷標準工作流程／繼續教育課程

於 2019 年 5 月 5 日，與神經學會 (TNS) 合作，藉由台灣國際神經醫學大會 (ITCN) 此國內外神經專科醫師齊聚一堂的盛會舉辦教育演講。題為「庫賈氏病的最新進展與醫療實務」，講師為張楊全醫師、郭萬祐醫師、楊靖慧組長、薛博仁醫師、邱銘章醫師，從庫賈氏病的基本介紹到腦波、核磁共振、生物標記等診斷標準，並從感染管控的防疫觀點做宣導，最後以本年度計畫的初步成果作總結。針對人類普利昂病，從各方專業觀點作一個全面性的教育推廣。

共計 87 位專科醫師簽到聽講，反應熱烈，並在講座結束後開放問答，達到教育宣導成效之外，亦獲得不少神經學專家給予之意見回饋，值得本計畫參考。

「Creutzfeldt-Jacob Disease: Introduction and Recent Advance (Including EEG diagnosis)」- 由深具庫賈氏病經驗且擔任病審會專家多年的張楊全教授，以深入淺出的方式介紹普利昂疾病作為開場。以實際病例展示腦波的演化，教導如何以 PSWC 作為 CJD 的判斷標準。

「Creutzfeldt-Jacob Disease: Imaging Characteristics and Mimics」- 由台北榮總放射線部郭萬祐主任主講，郭主任以其豐富的經驗，獲得國內外多樣的影像資料，從專業影像醫學的角度解說患者腦部在核磁共振之下的變化。

「Cruetzfeldt-Jacob Disease: Notification to Taiwan Centers for Disease Control」- 疾病管制署楊靖慧組長親自以主管機關的防疫觀點，報告庫

賈氏病在台灣的監測歷程與現況，並一步步說明通報定義與流程，宣導通報的重要性。

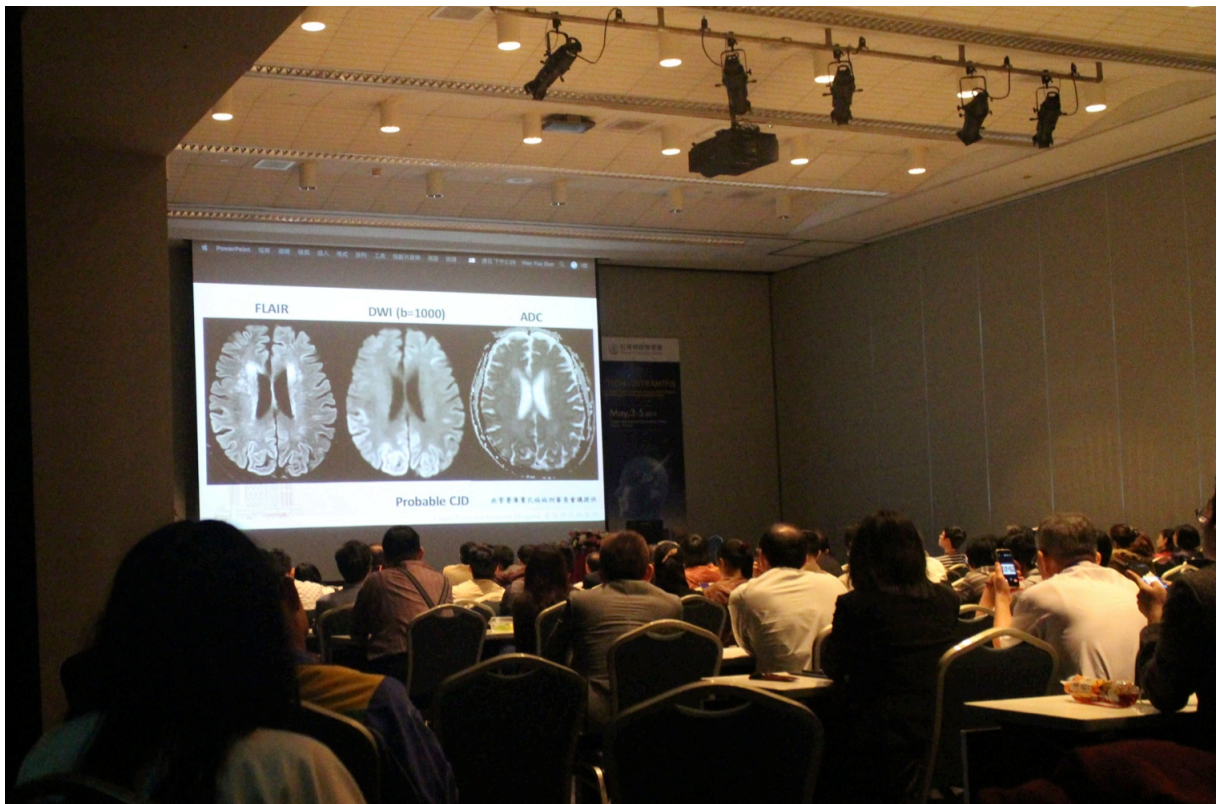
「Creutzfeldt-Jacob Disease: Guidelines for Preventing Transmission in Medical Setting」 - 薛博仁教授作為『庫賈氏病等人類普利昂病照護及感染管制工作手冊』的召集人，以其專業背景解說普利昂蛋白的感染特性，指導在醫療環境與照護過程中感染管制的處理原則與安全程序。

「Creutzfeldt-Jacob Disease: Taiwan Experience」 - 主持人邱銘章醫師概述本計畫所得成果作，包括資料庫分析結果與新型生物標記的開發。

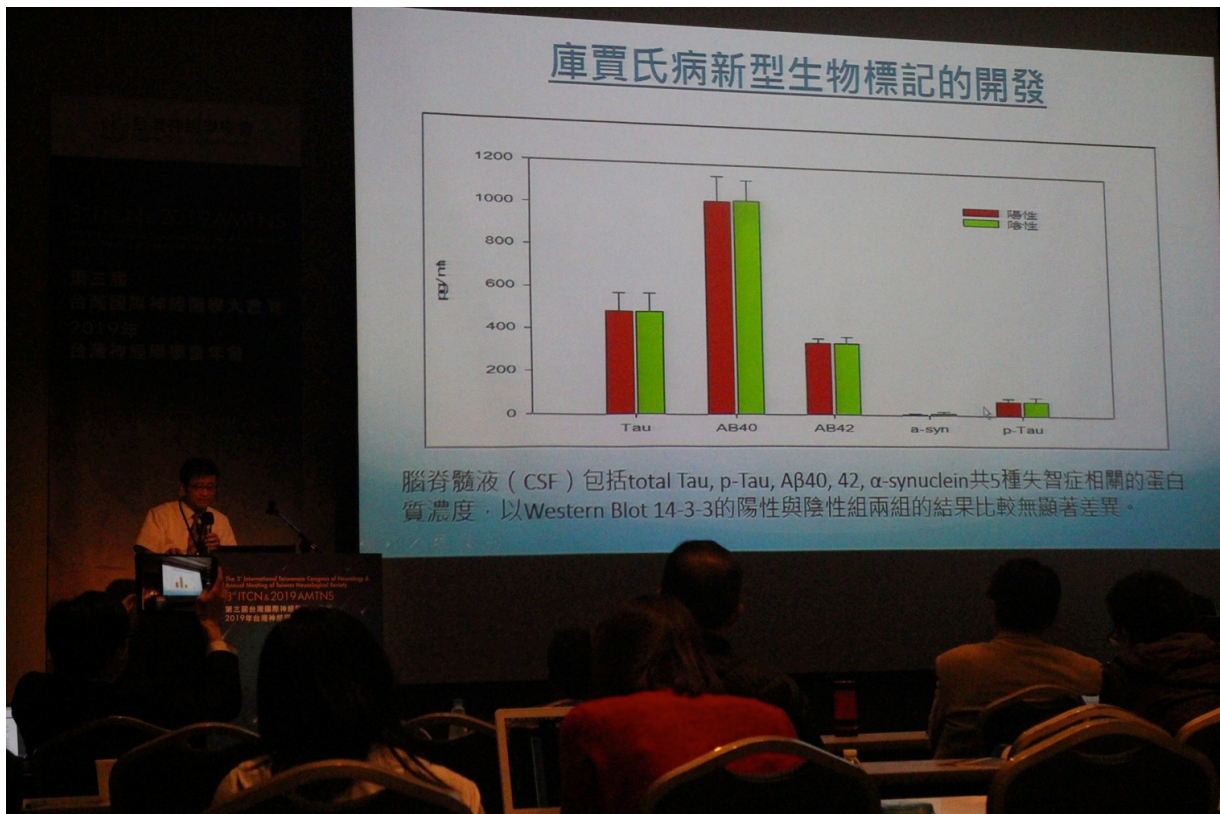
PM Creutzfeldt-Jacob Disease Room 101CD (2019/05/05 PM, SUN)

2019/05/03	Topic	Speaker
14:00-14:30	Creutzfeldt-Jacob Disease: Introduction and Recent Advance (Including EEG diagnosis)	張楊全 教授 敏盛醫療體系
14:30-15:00	Creutzfeldt-Jacob Disease: Imaging Characteristics and Mimics	郭萬佑 主任 台北榮民總醫院放射線部
15:00-15:30	Creutzfeldt-Jacob Disease: Notification to Taiwan Centers for Disease Control	楊靖慧 組長 衛生福利部疾病管制署
15:30-16:00	Creutzfeldt-Jacob Disease: Guidelines for Preventing Transmission in Medical Setting	薛博仁 教授 台大醫院檢驗醫學部、內科部
16:00-16:30	Creutzfeldt-Jacob Disease: Taiwan Experience	邱銘章 主任 台大醫院神經部
16:30-17:00	Feedback (including Q and A)	邱銘章、楊靖慧

2019/5/5 北部場繼續教育講座議程







第二場繼續教育講座訂於 2019 年 11 月 16 日在台南國立成功大學醫學院第一講堂

報名請掃描





庫賈氏病繼續教育演講
 主辦單位：台灣臨床失智症學會
 合辦單位：衛生福利部疾病管制署、成大神經科

Time	Topic	Speaker
13:00-13:05	Continuing education of Creutzfeldt-Jacob Disease Opening	白明奇 教授 成大醫院 神經科
13:05-13:45	Creutzfeldt-Jacob Disease: Introduction and Recent Advance (Including EEG diagnosis)	張揚全 教授 敏盛醫療體系
13:45-14:25	Creutzfeldt-Jacob Disease: Imaging Characteristics and Mimics	郭萬祐 主任 台北榮民總醫院放射線部
14:25-15:05	Creutzfeldt-Jacob Disease: Laboratory examination and biomarkers	黃仲德 博士 疾病管制署
15:05-15:45	Creutzfeldt-Jacob Disease: Guidelines for Preventing Transmission in Medical Setting	薛博仁 教授 台大醫院內科部、檢醫部
15:45-16:15	Creutzfeldt-Jacob Disease: Taiwan Experience	邱銘章 教授 台大醫院神經部
16:15-16:30	Feedback (including Q and A)	

時間：2019年11月16日 (星期六)
 13:00~16:30
 地點：成大醫學院 第一講堂
 (台南市北區勝利路138號)

學分申請：
 • 台灣臨床失智症學會
 • 台灣神經學學會
 • 老年精神醫學會
 • 西醫師積分 (品質-感染)

聯絡電話：02-23123456 #65339

(三) 訂定長期存活個案的追蹤調查的方法

1. 存活率分析

發病時間的定義為病人診斷 CJD 後的第一次住院 (probable 或 possible)，依住院病歷調查病人最初 CJD 相關症狀發生的時間點為發病時間。

參考美國 CDC 對 CJD 的診斷準則，與國內目前所用之判斷方法並無太大差別。典型 CJD 同樣分為散發型 (Sporadic CJD)、醫源型 (Iatrogenic CJD) 與遺傳型 (Familial CJD)，診斷也分為 probable 與 possible。

Definite 散發型 CJD 定義為經神經病理學診斷或經免疫細胞化學反應 (immunocytochemically) 或經 Western blot 檢驗出 PrP 蛋白，判斷標準為符合以下任一：腦波出現 PSWC、腦脊髓液 14-3-3 檢測為陽性、核磁共振影像於 caudate/putamen 出現高密度反應或皮質緞帶徵象。值得注意的是 RT-QuIC 在這裡亦作為診斷的重要參考項目之一，然而其檢測結果同樣只能將最終診斷放在 probable，並無法作為百分之百的確診依據。

新型 CJD (Variant CJD) 與典型 CJD 最大的不同在於發病年齡，vCJD 多發生於年輕型病人。以 CDC 統計的死亡年齡來看，美國典型 CJD 的中位數為 68 歲，英國 vCJD 的中位數則落在 28 歲。在臨床表現上也有諸多不同，vCJD 表現出較為明顯的精神或感覺上的症狀，神經上的異常則相對較晚；包括在幾週幾月內出現共濟失調之症狀，失智症或肌躍症則發生於病程晚期。(資料來源：<https://www.cdc.gov/>)

現行通報資料庫所得 431 筆資料中，長期存活 2 年以上個案，已有死亡通報者 83 位，另有尚存活 27 位。依存活時間長短以及當時診斷結果區分為極可能、可能、確診，重新審視並歸納整理各筆資料後，對照現行庫賈氏病定義與診斷標準，更新診斷結果。

存活時間的計算，在日本或是其它國家是從診斷時間開始，到進入 akinetic mutism 的階段，即是完全臥床、不會說話不會動的狀況。但在台灣的病歷資料並沒有辦法定義 akinetic mutism 的時間，因此無法參照國外的計算方法。考量到這樣的因素，實際上台灣的病程與長期存活個案並沒有明顯地較國外多，但仍是有一些個案確實是活得比較長，這是比較特殊的地方。

在仔細檢查比對之後，長期存活（定義發病後超過兩年）個案，排除可能因其他原因導致快速進行的認知衰退者。排除個案總共有 24 位，其中 19 位有死亡通報，5 位為尚存活（或尚未有死亡通報）。總共有 363 位極可能散發型病例及 41 位可能散發型病例。總計有 24% 合乎長期存活（定義發病後超過兩年）的個案，其中超過 3 年存活的為 11%，超過 5 年的只有 4%。越早發病的存活期越長，在超過 5 年的存活個案的平均發病年齡為 55.5 ± 6.8 歲，3-5 年的 61.6 ± 11.3 歲，2-3 年的 64.1 ± 9.7 歲。

單位年	散發型庫賈氏病		極可能		可能	
	發病年齡	存活期	發病年齡	存活時間	發病年齡	存活時間
平均	66.8	1.40 (1.25)	67.1	1.31 (1.17)	64.9	2.04 (1.8)
標準差	10.1	1.57	10.1	1.43	9.4	2.36

存活時間是以第一次住院入院病摘要所登載的發病時間至死亡，括號

內為診斷後，極可能病例存活期較長。

Possible 個案因缺乏足夠證據，診斷正確率較低，必須考量其它的可能性。在 Kaplan Meier curves 上也能看到，被診斷為 possible 的個案其存活期的確高於 probable，達統計上顯著 (Log Rank Chi square 5.592, $p=0.018$)。(圖 3-1)

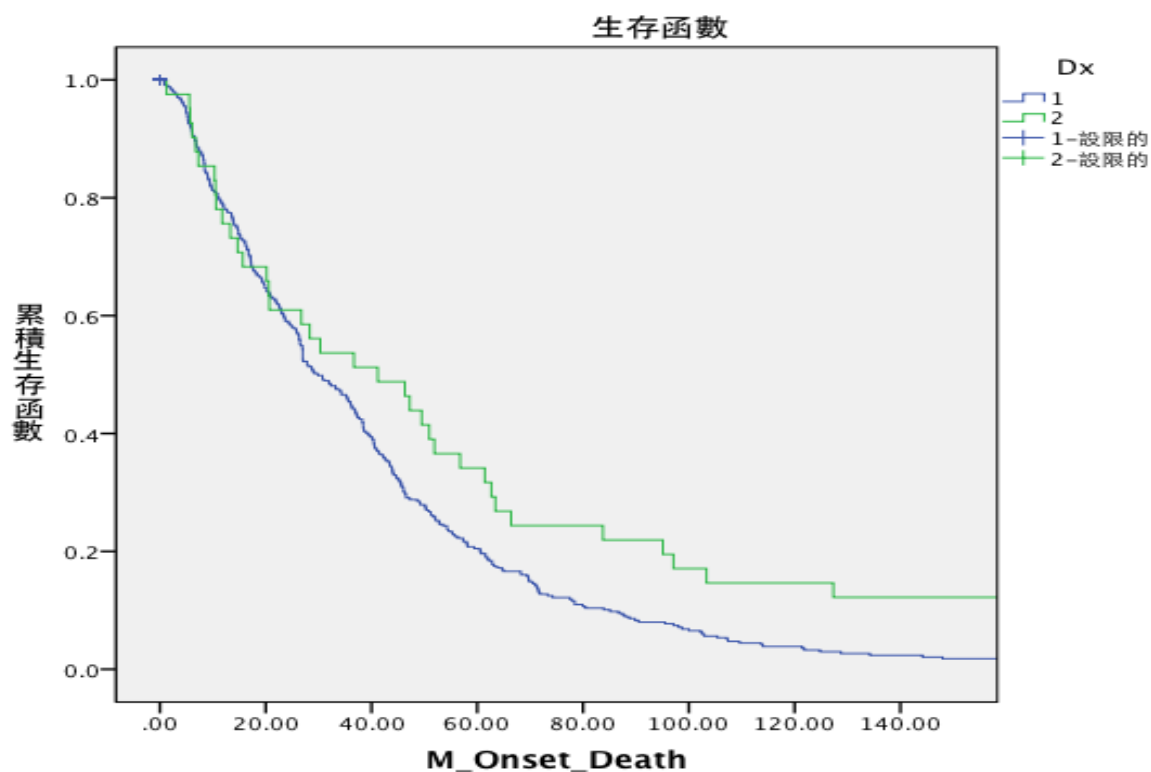


圖 3-1. 以診斷分類為因子、月為單位做生存函數 (Kaplan-Meier curves)

綠色-possible 藍色-probable，此處以發病症狀為起算點。

再以性別為變數以及發病至死亡的時間作生存分析 (圖3-2)，可以看出女性的存活期高於男性，達統計上顯著 (Log Rank Poisson Chi 11.775, $p=0.001$)。女性為藍色，平均存活 1.65 ± 1.48 年 (median=1.33, 95% CI 1.17-1.49)；男性為綠色，平均存活 1.19 ± 1.28 年 (medina=0.74, 95% CI 0.61-0.87)。

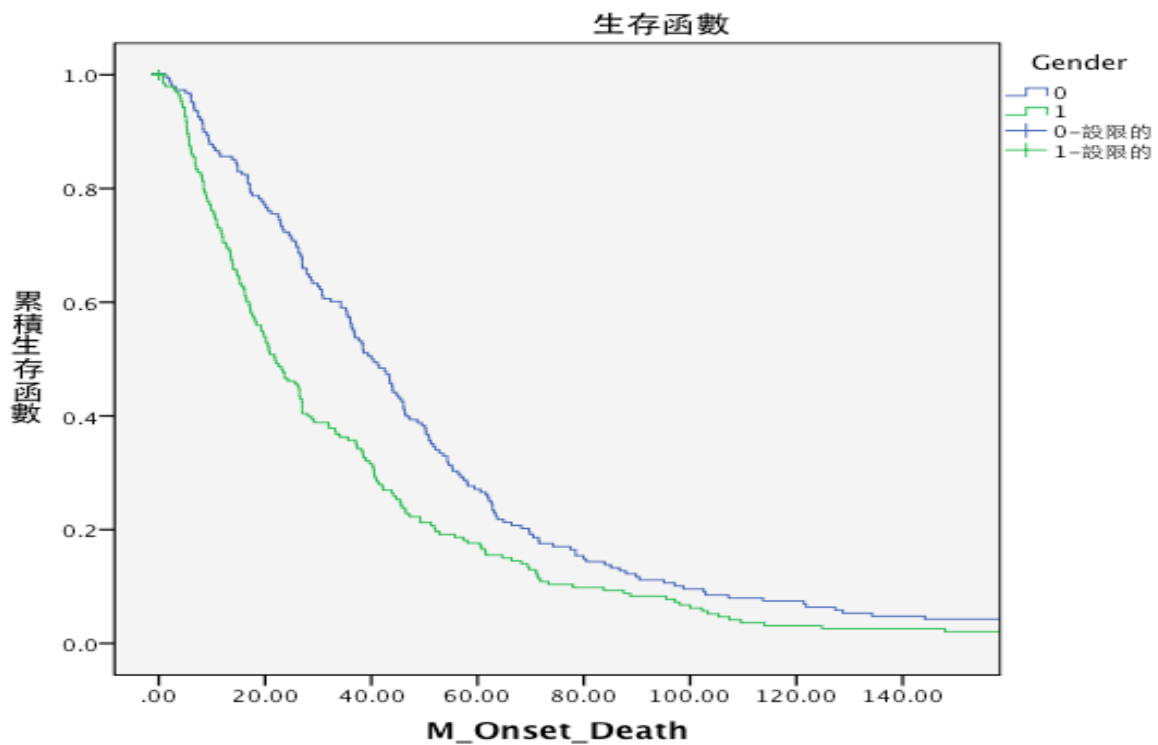


圖 3-2. 以性別為變數、月為單位做生存函數 (Kaplan-Meier curves)

綠色為男性，藍色為女性。此處以發病症狀為起算點。

2. 長期存活個案討論

我國的通報資料庫中有一位男性診斷為極可能新類型病例(v CJD)，34 歲發病，他曾在 1989-1997 年住在英國（當時恰好是英國牛隻海綿腦症的高峰期）。發病過程中出現包括憂鬱及幻覺等精神疾病症狀，有冷熱異常的感覺症狀，小腦運動失調（ataxia）以及認知功能衰退。腦波無出現極可能散發型病例典型的週期性棘波（PSWC）。磁振影像顯示在視丘、視丘枕(pulvunar)，下視丘有訊號增強的現象。發病後共存活了兩年 3 個月。

總共有 5 位確定病例，他們的病理變化皆為大腦組織出現膠質細胞增生（gliosis）和海綿腦病變（spongiform encephalopathy）。一例如圖 3-3。

神經病理確診個案有兩例活將近 6 年 (各為 5.9 、 5.95 年) 。

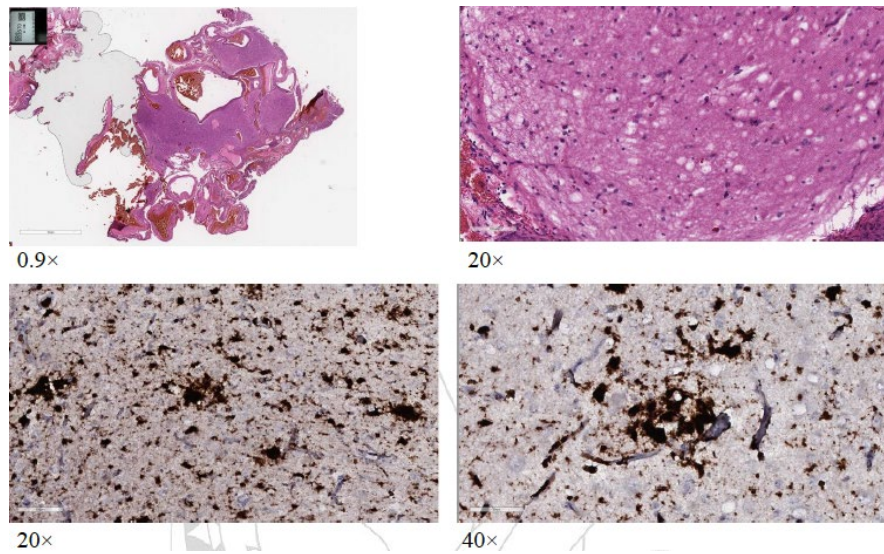


圖 3-3. 上圖為海綿性腦病變之空洞與膠質細胞增生，下圖為普利昂蛋白。
(資料來源:庫賈氏病委員會。法醫研究所潘至信醫師)

另有 5 (4) 例遺傳性普利昂疾病，包括 4 例的 Gerstmans-Sträussler-Scheinker syndrom (GSS)，其中一例據報為 P112L 位點突變。平均發病年齡 51.5 ± 17.6 years (29-67 歲)，發病後平均存活為 4.6 ± 1.2 年 (2.9-5.5 年)。大部分臨床上小腦運動共濟失調的步履蹣跚不穩為起始的症狀。

另有一例疑似致死性家族性失眠 (Fatal familia insomnia, FFI) 是在 prion PRNP 基因定序，是 Codon178 的突變，胺基酸的 Aspartate 變成 Asparagine，他的 129 位置為 M/M homozygote。臨床上是一位 36 歲男性，一開始以體重大量下降 (3-4 個月內下降 24 公斤) 合併便秘及胃口變差。步履蹣跚及抽搐，吞嚥困難、構音障礙。接著意識障礙，在發病後 7-8 個月死亡。

3. 腦脊髓液 14-3-3 西方墨點檢驗結果敏感度與特異性分析

表 3-1. 顯示散發型庫賈氏病患與排除患者的腦脊髓液 14-3-3 西方墨點檢驗結果

14-3-3 西方墨點	散發型庫賈氏病	排除患者	總計人數
14-3-3 陽性反應	204	48	252
14-3-3 陰性反應	110	163	273
總計	314	211	525

Sensitivity = $204/314 = 64.97\%$

Specificity = $48/211 = 77.25\%$

Positive predictive value = $204/252 = 80.95\%$

Negative predictive value = $163/273 = 59.71\%$

如果把 sCJD 的個案，依照發病後存活期的長短，分成兩年以下和大於兩年。台灣腦脊髓液的 14-3-3 的陽性反應的百分比在兩年以下為 66.1%，兩年以上的個案其陽性反應百分比為 51.4% ($p=0.083$)，兩組未達統計上顯著。

反過來說，以 14-3-3 陽性反應與否來進行存活分析 (圖 3-4)，14-3-3 陽性組的平均存活期為 1.37 ± 1.38 年 (中位數為 0.98 年，95% CI 0.79-1.18) 而 14-3-3 陰性組的平均存活期為 1.67 ± 1.54 年 (中位數為 1.38 年，95% CI 1.23-1.53)，雖然 14-3-3 陽性組的平均存活期較短但未達統計上顯著差異 (Log Rank Chi square 3.124, $P=0.077$)。全部的平均存活期為 1.48 ± 1.44 年 (中位數為 1.21 年，95% CI 1.02-1.4)。

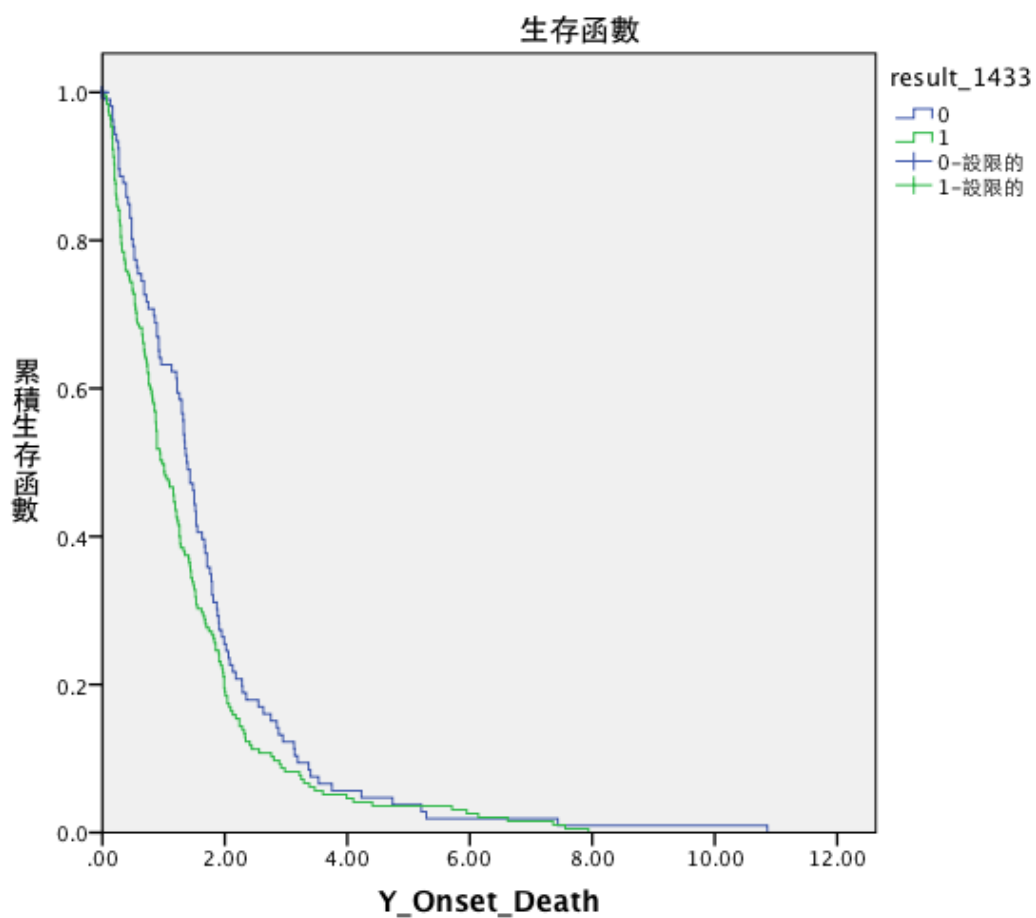


圖 3-4. 以 14-3-3 檢驗結果為因子，發病至死亡的時間做存活分析 (Kaplan-Meier curves)

綠色線為14-3-3檢驗陽性患者藍色，線為14-3-3檢驗陰性患者。

(四) 國際期刊投稿

目前投稿國際期刊的論文準備分 3 篇，第一篇是有關於流行病學的，發生率的論文。一週內會完成，在英文編輯之後年底前會投到國際期刊(摘要如下)。

另外一篇以臨床表現為主的目前正在整理資料，預計在明年第一季完工，內容會包括臨床症狀、存活期，基因多樣性，及 14-3-3 的生物標記。

第三篇包括新發展的生物標記 p-tau/tau，普利昂蛋白的量測技術與結果，預計是國際合作的研究結果。

Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in Taiwan: a prospective 20-year nationwide surveillance

This nationwide prospective survey was initiated since 1996 aimed to monitor the incidence and characteristics of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) where neurologists have been requested to report suspected cases to Taiwan Centers for Disease Control. The clinical information of each suspected case was collected and case ascertainment was performed by an expert committee. From 1998 to 2017, there were 359 CJD cases (women, n=180, 50%) enrolled, including 1 imported vCJD, 2 biopsy-confirmed sCJD cases and 356 probable or possible sCJD. The crude annual incidences in 2-year period of first 10 years from 1998 to 2007 were 0.57, 0.54, 0.60, 0.53, and 0.50 per million person-year respectively. However, the incidences were arising in the following 10 years from 2008 to 2017 with incidences in 2-year period were

0.97, 0.91, 1.22, 0.96 and 1.00 per million person-year. The overall age-adjusted annual incidence rate (95%CI) was 0.62 (0.52-0.72) cases per million person-year. The incidence rates were not significantly different between women and men. Age-specific incidence rate increased after the age of 40 years with the peak being in the 70–79 years age group. The increase of incidence in the last 10 years may be related to the increased efforts at case ascertainment as well as more accurate and vigilant surveillance of CJD.

(五) 庫賈氏症新型生物標記開發與驗證

已開發 IMR reagent 與臨床檢體腦脊髓液中的 total prion 蛋白，標準曲線如圖 5-1，已有初步成果。目前在進行加蛋白酶素的實驗是否能測得溶解掉正常 PRN^c 後，只測得 PRN^{SC}。

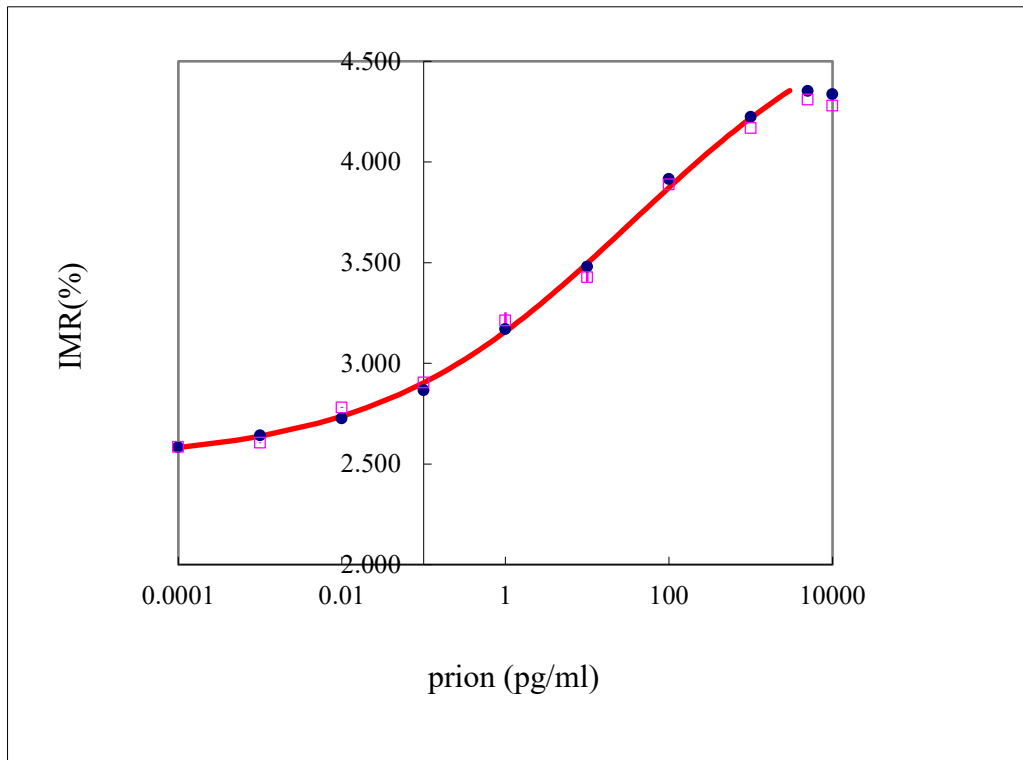


圖 5-1. PRNP 標準曲線

接續去年以血液中的 total tau、p-tau 濃度及比值（表 5-1），雖然 CJD 患者的血漿檢體與正常對照組和疾病對照組有所差別，目前只有 CJD 患者的血漿檢體的 p tau 濃度顯著低於 AD 與 FTD 等以神經退化為主的失智症（表 5-1）。然而在腦脊髓液的研究雖然也是 CJD 患者的只有跟退化性神經病變之間的 p tau/total tau ration 比較有顯著差異（ $p < 0.01$ ），但是在區別庫賈氏症極可能案例與排除案例並無顯著差異。另外在血漿與脊髓液，total tau、p-tau 濃度的比值都是 10-20 倍，故其比值 t/p ratios 非常接

近。如果將來比值可做為診斷協助之用，則方便我們用血漿取代脊髓液做為協助診斷與追蹤的檢體來源（表 5-2）。

表 5-1. Plasma total tau and p tau (total tau/p tau ratio: tau t/p ratios)

	Control (30)	MCI (36)	AD (11)	FTD (27)	CJD (15)
T tau	17.76 (6.17)	30.83(6.56)	34.73 (3.17)	33.16 (7.85)	22.69 (3.54)
P tau	2.52 (1.17)	4.17(1.06)	6.04 (1.32)*	6.70 (1.19)*	3.52 (0.49)
Ratio	8.20 (4.33)	7.71(1.99)	5.99 (1.26)	5.05 (1.24)	6.56 (1.36)

Creutzfeldt-Jakob Disease plasma samples; T tau: total tau; P tau: hyperphosphorylated tau;

Ratio (t/p ratios); *: ANOVA, LSD post hoc, $p < 0.05$.

表 5-2. 庫賈氏病極可能案例、排除案例、神經退化性疾病案例 total tau、p tau、t/p ratios

	庫賈氏病極可能案例(27)	排除案例(18)	神經退化性病案例(10)
CSF total tau pg/ml	442.9 (77.8)	479.8 (96.7)	423.1 (69.2)
CSF p tau pg/ml	67.5 (14.8)	72.5 (13.9)	77.9(16.2)
CSF p tau/total tau ratio	0.154 (0.03)	0.152 (0.017)	0.159(0.029)*
Plasma total tau pg/ml	21.8 (3.8)	22.0 (3.4)	█
Plasma p tau pg/ml	3.45 (0.49)	3.44 (0.41)	█
Plasma p tau/total tau ratio	0.163 (0.035)	0.159 (0.026)	█

目前只有在 CSF 的 p tau/total tau 在神經退化性疾病與庫賈氏病極可能案例及其排除

個案之間達到統計上差異，* $p < 0.01$ 。

目前在普利昂蛋白的量測上也獲得良好的進展，在非庫賈氏病的神經退化性疾病：AD、PD 等病人的檢驗上與非庫賈氏病的濃度有顯著差異(圖 5-2)。

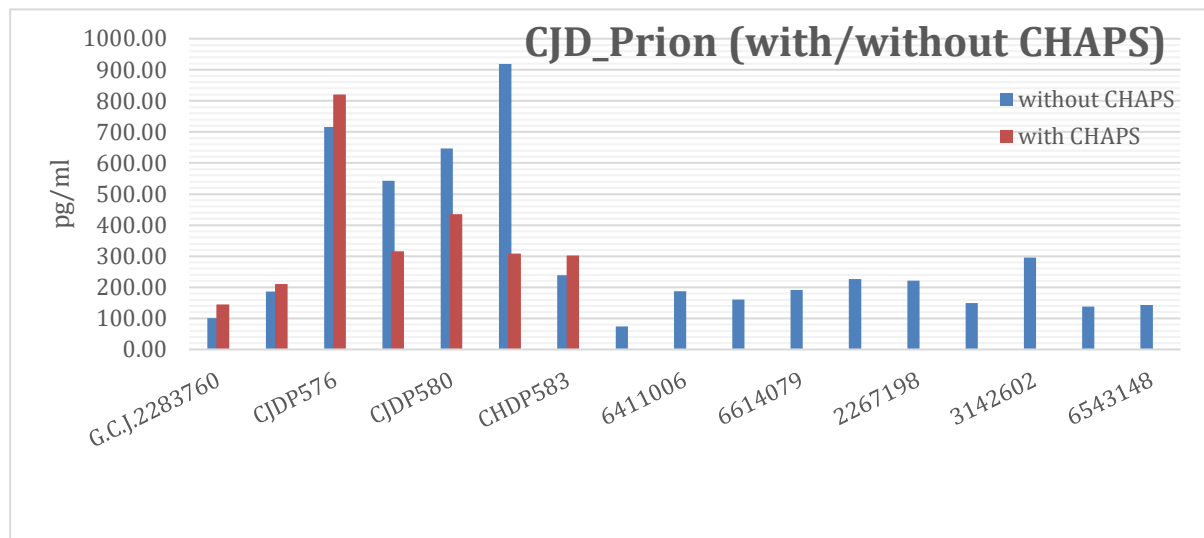


圖 5-2. CSF 中總 PrP (含 PrP^{Sc} PrP^C)的濃度

最左邊的兩支是本院快速進行腦病變患者,中間五支為疾管署提供的極可能庫賈氏病的患者的樣本，第八支是水腦症，其餘右邊為神經退化性疾病的樣本。可以看出總 PrP (含 PrP^{Sc} PrP^C)在庫賈氏病患者顯著較高。這些樣本是非經濃縮或放大的低濃度樣本。目前正在進行加蛋白酵素 (Proteinase K) 的實驗，看是否能分出兩種普利昂蛋白。

總之目前對於腦脊髓液的 14-3-3 與 p-tau 、tau 的檢驗外此一部份現有技術已經可以到達。但因 14-3-3 單次樣本敏感度不足，而 p tau /tau 比值在鑑別通報個案的極可能庫賈氏病與排除個案效度上不足。對於普利昂極低濃度(subinfectious level)的檢驗在本計畫最後一年會持續發展，並透過跟澳洲 Florey Institute 的 ANCIJDR 的合作由交換檢體他們協助 RT QuIC 檢查，我們用 IMR 進行低濃度樣本普利昂的驗證。

四、討論

14-3-3 與腦波銳慢複合波陽性比率偏低，可能跟我國在腦波與腦脊髓液追蹤頻率偏低有關。

長期存活個案較多，可能與研究方法有關，我們採用發病-死亡，國外多採取診斷到失能性不語症（Akinetic Mutism）的時間。我國資料庫顯示平均發病到診斷為3個月。這一部份可以在未來衛生局防疫系統的追蹤時設法取得失能性不語症的發生時間，以便與國外資料進行比較，衛生局防疫系統的追蹤時建議採用附錄一的表格來收集資訊。

另外超長存活與照護(健保系統、文化)及 Codon 129 的 polymorphism 是否有關，我國 M/M 的占 97%。其中 MM2 有可能存活比較長，但是因為國內取得腦組織機會很低不知到其中第二型的百分比確實為何？

目前的普利昂蛋白的量測深具潛力，但是仍待國外合作單位來協助驗證量測的準確性。

五、結論與建議

(一) 追蹤長期存活個案的方法

臨床上長期存活定義為兩年以上，由通報資料庫分析，兩年以上的有 24%，3 年以上的是 11%，5 年以上的 4%。目前由於地區衛生局有電話追蹤的機制，建議追蹤個案的結果可以整理成報表，有臨床上的疑義的病人彙整給主持人。比如三年以上如果還可以走動，不需要使用管餵飲食或仍可用言語溝通者（即使單向理解），直接詢問家屬如果接受主持人訪視的話，便可安排前往訪視調查，並列入定期（如半年）訪視追蹤個案。

目前為止尚無死亡通報的個案有 16 位，排除 4 位，尚有 12 位。12 位中發病至今兩年以上者有 8 位，可從這些個案開始追蹤。

(二) 對現行通報流程的建議

1. 建議開放 14-3-3 檢測

很多通報的個案，其實是臨床醫師希望能夠送檢 14-3-3 或尋求其他生物標記的協助，藉由檢驗結果幫助診斷。這樣的病例未必符合庫賈氏病或者普利昂疾病的臨床條件，徒增臨床第一線醫師與委員會困擾與負擔。因此建議開放 14-3-3 的檢測服務，將檢測獨立於通報（由於與可能具較強感染力的其他不明原因腦炎不同），針對 14-3-3 陽性的個案再進行強制性通報。

參考人口數與我國相近（2400 萬人）的澳洲，其國家庫賈氏症通報及登錄系統的作法是寄來的檢體一律做檢測，每年接受生物標記的檢驗（主要是 14-3-3，tau 及少數的 RT QuIC）檢體數百支。其通報來源有 70% 屬於這樣的情況，檢測出陽性的個案才強制通報，一年僅 70-80 個，得出的盛行率也沒有比較高。這樣做的好處是進入通報系統後得到的資料會比較可靠，並且可以得到量化的檢驗資料。但大量的檢體必須克服經費與人力的問題，如果防疫行政上的經費有限，建議與民間機構合作，考慮先採自費的形式，陽性個案進入通報後再申請健保補助。

2. 通報調查表的簡化

目前通報醫師需填寫三種表格，包括有（1）病例通報表、（2）病例複檢表、（3）病例調查表。其中所需填寫資料多所重複，病例調查表內容更是過於詳細而瑣碎，認真填寫所需時間在 2 小時以上。大部分臨床醫師

都很忙碌，實在無力也無心完成長達 30 頁的病例調查表。回顧過去的通報資料，在大多數調查表填寫品質不佳的情況下，想要將病例資料用做研究，常因不完整、可靠性有限等因素而失去研究價值。建議整合三種表格成為一種，大量簡化病例調查表的部份，例如把一些動物接觸史及食物攝取習慣等較為瑣碎的項目刪去。

3. 診斷資料的正確性與完整性

除了三種表格需填寫外，通報醫師或醫院尚需準備下列三種資料供疾病管制署庫賈氏病病例審查會議委員及專家開會討論決定病情是否符合庫賈氏病的診斷標準，並決定是否有啟動防疫與追蹤的必要。包括病歷資料（最常見是出入院病歷摘要或門診病歷）、神經影像（大腦磁振影像，尤其 DWI 與 FLAIR 的脈衝序列影像）以及腦波。

病歷的問題是水準參差不齊，但現在健保署極力推廣電子病歷交換（Electronic Medical Record Exchange），透過交換中心（EEC）大部分資料在不久將來都可取得具時效性的一手資料。

磁振影像因技術成熟只要影象品質不要太差，又有 DICOM 的影像標準規格經由醫院的影像儲存傳輸系統（PACS）上傳至 EEC 主機，基本上資料的完整性相當好。

腦波的發展比較慢，無標準規格，每一家的閱讀站軟體（reader）又都不相通，可攜帶性差，是目前通報資料中最弱的一環。可透過擷取多張代表影像來補齊不足。另外腦波的特異性變化，不會在疾病早期出現，建

議多次追蹤，最好至少有兩次間隔在一個月的腦波檢測結果。

有關醫療院所的資料，目前疾管署在發展的“健保網域免帳號通報”是個正確方向。只要透過醫院資訊系統，加上醫事人員卡認證，即可選擇上傳所需的防疫通報資料，提昇通報效率，方便審查會議委員的討論。需要注意的是，在疾管署這一端需克服資安與個資的問題。

由於在病歷上難以判斷 akinetic mutism 出現的時間，如何掌握確切時間點是一個需要解決的問題。建議醫院通報時以及衛生局在作個案追蹤時能有一個判斷標準，強制註記 akinetic mutism 的發生時間。期望建立一個與國際同步的基準點，才能將病程與國外做比較。並且能參照國外作法，在個案走到 akinetic mutism 的階段時，以安寧緩和的方式進行後續的照護。基於本國民情，許多家屬即使個案病情已至終末仍堅持繼續照護，這或許就是我國存活時間比國外長的因素之一，但如此不僅延長個案的病程，也耗費大量寶貴的醫療資源。若能建立起這樣一個機制，並多推廣安寧照護，將是一個很好的方向。

Akinetic mutism 的判斷標準請參考附件一。

4. 持續相關檢驗與生物標記的發展，提升確診能力

普及量化的腦脊髓液 14-3-3 與 tau/p-tau 的檢驗外（此一部份現有技術已經可以到達），並鼓勵臨床醫師對通報個案的 CSF 多次取樣與檢驗。14-3-3 通常在多次檢測可提昇陽性率。國外資料顯示，14-3-3 CSF 通常不止做一次，有時候會收到 3-4 支；我們的資料也可看到，一些個案 14-3-3

做兩次以後，原本陰性轉成陽性。

對於普利昂極低濃度(subinfectious level)的檢驗在本計畫最後一年會持續發展，並透過跟澳洲 Florey Institute 的 ANCJDR 的合作，藉由檢體的交換，由 ANCJDR 協助 RT QuIC 檢查，我們用 IMR 進行普利昂的驗證。

建議在國內疾管署建立的國家級的普利昂高濃度的檢驗中心進行如 RT QuIC 或 PMCA (Prion Misfolded protein Cyclic Amplification) 可以把 PrP^{Sc} 提高濃度的檢驗設備及方法。由於 PMCA 的產物具動物感染性，所以也不建議在一般研究機構 (需 BLS 3 等級的實驗室) 進行。

增加對於超長存活個案進行 PRNP 相關基因(包括 fCJD, GSS, FFI) 的檢測。雖然研究文獻顯示台灣的 codon 129 97%以上都是 M/M 型。

由於國人對於腦部切片的排斥，病理解剖的風氣未開，為了增加我國對庫賈氏病的確診能力，除了推動國家腦庫的建立，以及增加庫賈氏病疑似患者的病理解剖外，應繼續發展生物標記。

國家腦神經組織庫 NeuroBioBank 之相關說明簡述如下：

我國社會在高齡化的趨勢下，必然需要提高對神經退化性疾病的重視；並且從統計數據可看到，有四成的罕見疾病屬於神經系統病變。腦庫的建立將有助於了解神經系統相關疾病的致病原理，進而促進治療的研發，提供精確而有效的醫療策略，最終目標為增進整體社會的健康照護品質。

目前在全世界已有超過 150 個腦庫，雖然可藉由國際間的合作取得這些腦組織做研究，但基於族群、基因與地域環境的差異，建立台灣本土腦庫仍有其必要性。以家族性類澱粉神經病變為例，其致病原因為特定蛋白

質的基因突變，但台灣人的突變位點與外國人完全不同。再以庫賈氏病的基因型來說，台灣的 codon 129 97%以上屬 M/M 型，明顯不同於國外情況。

在謝松蒼教授的推動與國家衛生研究院的支持下已成立「台灣腦神經組織資源中心(台灣腦庫)」，定期舉辦專家會議進行各階段的統籌與規劃，並由病理學專家赴國外實習。雖然仍有許多困境需要克服，在許多人的努力下台灣腦庫的建立是持續而穩定地在發展中。

現階段我們可以努力的方向是積極向家屬宣導病理解剖的重要性，腦庫成功建立之後，期望能將庫賈氏病病變的腦保存其中。盡可能留下更多確診資料，持續深入對此一疾病的研究有其必要性與長遠價值。

六、重要研究成果及具體建議

1. 計畫之新發現或新發明

一、 我國庫賈氏病之流行病學相關因子分析

得出我國庫賈氏病之發病率與盛行率，並分析危險因子包括年齡、性別、地區與共病。

二、 存活率分析

分析不同條件下我國庫賈氏病之存活率，進一步得到 14-3-3 西方墨點法之敏感度與特異性，評估檢驗效能。

三、 國際期刊投稿

已將流行病學相關因子分析結果撰寫成論文。

四、 庫賈氏症新型生物標記開發與驗證

成功開發 IMR reagent 技術量測腦脊髓液中的普利昂蛋白，並可看到在非庫賈氏病的神經退化性疾病等病人的檢驗上與庫賈氏病的濃度有顯著差異。並成功與澳洲 AMCJDR 建立合作關係，以 RI QuIC 進行驗證。

2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

本年度5月5日於台北國際會議中心與神經學會合作辦理庫賈氏病繼續教育演講，對象以神經學相關醫師為主體，預期達到的教育目的有以下三點：

一、 了解各項診斷標準，避免錯失診斷時機而未能即時通報。

二、 知曉監控機制與通報流程，在遇到疑似病例時能確實而有效地通報。

三、 學習普利昂蛋白之特性與傳播原因，醫護過程中能依照感染管制原則落實安全程序，降低感染風險。

預期相關醫事人員在接受此次課程後，除了提升診斷效能並確實通報外，面對病患時能有更安全的照護方式，面對家屬時能傳達充足且正確的衛教資訊，達到對民眾教育宣導之作用。

3. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議

一、 建議開放 14-3-3 檢測

可參考澳洲作法，將檢測獨立於通報，提高通報資料的可靠性，並可得到量化的檢驗資料。

二、 簡化通報調查表

將現行繁瑣的調查表簡化，確保資料庫品質。

三、 提升診斷資料的正確性與完整性

提升各項診斷工具的一致性，並確實追蹤。

四、 持續發展相關檢驗與生物標記，提升確診能力

包括 RT QuIC 的建置以及基因檢測的發展，並推動國家腦庫的建立。

六、參考文獻：

- Bendheim, P. E., Brown, H. R., Rudelli, R. D., Scala, L. J., Goller, N. L., Wen, G. Y., . . . Bolton, D. C. (1992). Nearly ubiquitous tissue distribution of the scrapie agent precursor protein. *Neurology*, *42*(1), 149-156.
- Chen, S. G., Teplow, D. B., Parchi, P., Teller, J. K., Gambetti, P., & Autilio-Gambetti, L. (1995). Truncated forms of the human prion protein in normal brain and in prion diseases. *J Biol Chem*, *270*(32), 19173-19180.
- Chen, T. B., Yiao, S. Y., Sun, Y., Lee, H. J., Yang, S. C., Chiu, M. J., . . . Wang, P. N. (2017). Comorbidity and dementia: A nationwide survey in Taiwan. *PLoS One*, *12*(4), e0175475. doi:10.1371/journal.pone.0175475
- Chen, T. F., Chen, Y. F., Cheng, T. W., Hua, M. S., Liu, H. M., & Chiu, M. J. (2009). Executive dysfunction and periventricular diffusion tensor changes in amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*, *30*(11), 3826-3836. doi:10.1002/hbm.20810
- Chen, T. F., Chiu, M. J., Tang, L. Y., Chiu, Y. H., Chang, S. F., Su, C. L., . . . Chen, R. C. (2007). Institution type-dependent high prevalence of dementia in long-term care units. *Neuroepidemiology*, *28*(3), 142-149. doi:10.1159/000102142
- Chen, T. F., Lin, C. C., Chen, Y. F., Liu, H. M., Hua, M. S., Huang, Y. C., & Chiu, M. J. (2009). Diffusion tensor changes in patients with amnesic mild cognitive impairment and various dementias. *Psychiatry Res*, *173*(1), 15-21. doi:10.1016/j.psychres.2008.09.002
- Cheng, Y. W., Chen, T. F., Cheng, T. W., Lai, Y. M., Hua, M. S., Chen, Y. F., & Chiu, M. J. (2015). Hippocampal atrophy but not white-matter changes predicts the long-term cognitive response to cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, *7*, 72. doi:10.1186/s13195-015-0155-9
- Chiu, M. J., Chen, Y. F., Chen, T. F., Yang, S. Y., Yang, F. P., Tseng, T. W., . . . Horng, H. E. (2014). Plasma tau as a window to the brain-negative associations with brain volume and memory function in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*, *35*(7), 3132-3142. doi:10.1002/hbm.22390

- Chiu, M. J., Fan, L. Y., Chen, T. F., Chen, Y. F., Chieh, J. J., & Horng, H. E. (2017). Plasma Tau Levels in Cognitively Normal Middle-Aged and Older Adults. *Front Aging Neurosci*, *9*, 51. doi:10.3389/fnagi.2017.00051
- Chiu, M. J., Yang, S. Y., Chen, T. F., Chieh, J. J., Huang, T. Z., Yip, P. K., . . . Horng, H. E. (2012). New assay for old markers-plasma beta amyloid of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, *9*(10), 1142-1148.
- Chiu, M. J., Yang, S. Y., Horng, H. E., Yang, C. C., Chen, T. F., Chieh, J. J., . . . Yang, H. C. (2013). Combined plasma biomarkers for diagnosing mild cognition impairment and Alzheimer's disease. *ACS Chem Neurosci*, *4*(12), 1530-1536. doi:10.1021/cn400129p
- Fan, L. Y., Sun, Y., Lee, H. J., Yang, S. C., Chen, T. F., Lin, K. N., . . . Chiu, M. J. (2015). Marital Status, Lifestyle and Dementia: A Nationwide Survey in Taiwan. *PLoS One*, *10*(9), e0139154. doi:10.1371/journal.pone.0139154
- Gmitterova, K., Heinemann, U., Bodemer, M., Krasnianski, A., Meissner, B., Kretzschmar, H. A., & Zerr, I. (2009). 14-3-3 CSF levels in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease differ across molecular subtypes. *Neurobiol Aging*, *30*(11), 1842-1850. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.01.007
- Harris, D. A., Huber, M. T., van Dijken, P., Shyng, S. L., Chait, B. T., & Wang, R. (1993). Processing of a cellular prion protein: identification of N- and C-terminal cleavage sites. *Biochemistry*, *32*(4), 1009-1016.
- Kubler, E., Oesch, B., & Raeber, A. J. (2003). Diagnosis of prion diseases. *Br Med Bull*, *66*, 267-279.
- Lanska, D. J. (2001). Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: effect of clinical criteria on incidence estimates. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*, *56*(10), 1422-1423.
- Lee, N. C., Yang, S. Y., Chieh, J. J., Huang, P. T., Chang, L. M., Chiu, Y. N., . . . Chiu, M. J. (2016). Blood Beta-Amyloid and Tau in Down Syndrome: A Comparison with Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*, *8*, 316. doi:10.3389/fnagi.2016.00316
- Lewis, V., Johanssen, V. A., Crouch, P. J., Klug, G. M., Hooper, N. M., & Collins, S. J. (2016). Prion protein "gamma-cleavage": characterizing a novel endoproteolytic processing event. *Cell Mol Life Sci*, *73*(3), 667-683. doi:10.1007/s00018-015-2022-z

- Lin, C. H., Yang, S. Y., Horng, H. E., Yang, C. C., Chieh, J. J., Chen, H. H., . . . Chiu, M. J. (2017). Plasma alpha-synuclein predicts cognitive decline in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *88*(10), 818-824. doi:10.1136/jnnp-2016-314857
- Lin, Y. C., Shih, Y. C., Tseng, W. Y., Chu, Y. H., Wu, M. T., Chen, T. F., . . . Chiu, M. J. (2014). Cingulum correlates of cognitive functions in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease: a diffusion spectrum imaging study. *Brain Topogr*, *27*(3), 393-402. doi:10.1007/s10548-013-0346-2
- Llorens, F., Zarranz, J. J., Fischer, A., Zerr, I., & Ferrer, I. (2017). Fatal Familial Insomnia: Clinical Aspects and Molecular Alterations. *Curr Neurol Neurosci Rep*, *17*(4), 30. doi:10.1007/s11910-017-0743-0
- Lue, L. F., Sabbagh, M. N., Chiu, M. J., Jing, N., Snyder, N. L., Schmitz, C., . . . Reiman, E. M. (2017). Plasma Levels of Abeta42 and Tau Identified Probable Alzheimer's Dementia: Findings in Two Cohorts. *Front Aging Neurosci*, *9*, 226. doi:10.3389/fnagi.2017.00226
- Meissner, B., Kallenberg, K., Sanchez-Juan, P., Collie, D., Summers, D. M., Almonti, S., . . . Zerr, I. (2009). MRI lesion profiles in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*, *72*(23), 1994-2001. doi:10.1212/WNL.0b013e3181a96e5d
- Prusiner, S. B. (1982). Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*, *216*(4542), 136-144.
- Prusiner, S. B. (1998). Prions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *95*(23), 13363-13383.
- Requena, J. R., & Wille, H. (2017). The Structure of the Infectious Prion Protein and Its Propagation. *Prog Mol Biol Transl Sci*, *150*, 341-359. doi:10.1016/bs.pmbts.2017.06.009
- Schmitz, M., Cramm, M., Llorens, F., Muller-Cramm, D., Collins, S., Atarashi, R., . . . Zerr, I. (2016). The real-time quaking-induced conversion assay for detection of human prion disease and study of other protein misfolding diseases. *Nat Protoc*, *11*(11), 2233-2242. doi:10.1038/nprot.2016.120
- Sun, Y., Lee, H. J., Yang, S. C., Chen, T. F., Lin, K. N., Lin, C. C., . . . Chiu, M. J. (2014). A nationwide survey of mild cognitive impairment and dementia, including very mild dementia, in Taiwan. *PLoS One*, *9*(6), e100303. doi:10.1371/journal.pone.0100303

- Tzen, K. Y., Yang, S. Y., Chen, T. F., Cheng, T. W., Horng, H. E., Wen, H. P., . . . Chiu, M. J. (2014). Plasma Abeta but not tau is related to brain PiB retention in early Alzheimer's disease. *ACS Chem Neurosci*, *5*(9), 830-836. doi:10.1021/cn500101j
- Walmsley, A. R., Watt, N. T., Taylor, D. R., Perera, W. S., & Hooper, N. M. (2009). alpha-cleavage of the prion protein occurs in a late compartment of the secretory pathway and is independent of lipid rafts. *Mol Cell Neurosci*, *40*(2), 242-248. doi:10.1016/j.mcn.2008.10.012
- Westergard, L., Turnbaugh, J. A., & Harris, D. A. (2011). A naturally occurring C-terminal fragment of the prion protein (PrP) delays disease and acts as a dominant-negative inhibitor of PrP^{Sc} formation. *J Biol Chem*, *286*(51), 44234-44242. doi:10.1074/jbc.M111.286195
- Wopfner, F., Weidenhofer, G., Schneider, R., von Brunn, A., Gilch, S., Schwarz, T. F., . . . Schatzl, H. M. (1999). Analysis of 27 mammalian and 9 avian PrPs reveals high conservation of flexible regions of the prion protein. *J Mol Biol*, *289*(5), 1163-1178. doi:10.1006/jmbi.1999.2831
- Yang, C. C., Yang, S. Y., Chieh, J. J., Horng, H. E., Hong, C. Y., Yang, H. C., . . . Chiu, M. J. (2011). Biofunctionalized magnetic nanoparticles for specifically detecting biomarkers of Alzheimer's disease in vitro. *ACS Chem Neurosci*, *2*(9), 500-505. doi:10.1021/cn200028j
- Yang, S. Y., Chiu, M. J., Chen, T. F., & Horng, H. E. (2017). Detection of Plasma Biomarkers Using Immunomagnetic Reduction: A Promising Method for the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Neurol Ther*, *6*(Suppl 1), 37-56. doi:10.1007/s40120-017-0075-7
- Yang, S. Y., Chiu, M. J., Chen, T. F., Lin, C. H., Jeng, J. S., Tang, S. C., . . . Wu, C. C. (2017). Analytical performance of reagent for assaying tau protein in human plasma and feasibility study screening neurodegenerative diseases. *Sci Rep*, *7*(1), 9304. doi:10.1038/s41598-017-09009-3
- Yang, S. Y., Chiu, M. J., Lin, C. H., Horng, H. E., Yang, C. C., Chieh, J. J., . . . Liu, B. H. (2016). Development of an ultra-high sensitive immunoassay with plasma biomarker for differentiating Parkinson disease dementia from Parkinson disease using antibody functionalized magnetic nanoparticles. *J Nanobiotechnology*, *14*(1), 41.

doi:10.1186/s12951-016-0198-5

- Zahn, R., Liu, A., Luhrs, T., Riek, R., von Schroetter, C., Lopez Garcia, F., . . . Wuthrich, K. (2000). NMR solution structure of the human prion protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(1), 145-150.
- Zerr, I., Kallenberg, K., Summers, D. M., Romero, C., Taratuto, A., Heinemann, U., . . . Sanchez-Juan, P. (2009). Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*, 132(Pt 10), 2659-2668. doi:10.1093/brain/awp191

八、圖次

圖 1-1 Biennial crude incidence and 95% CI of sporadic CJD.....	27
圖 1-2. Annual incidence rate of sporadic CJD by gender and age	28
圖 2-1. 發病年齡 – 依性別、年齡層之比較.....	30
圖 2-2. 職業別比率	31
圖 2-3. 我國庫賈氏病發生率 – 依地區、性別之比較.....	32
圖 2-4. 我國庫賈氏病發生率 – 依都會區/非都會區、性別之比較	33
圖 2-5. 庫賈氏病通報個案過去病史統計.....	34
圖 3-1. 以診斷分類為因子、月為單位做生存函數 (Kaplan-Meier curves)	42
圖 3-2. 以性別為變數、月為單位做生存函數 (Kaplan-Meier curves)	43
圖 3-3. 海綿性腦病變之空洞與膠質細胞增生.....	44
圖 3-4. 以 14-3-3 檢驗結果為因子做存活分析 (Kaplan-Meier curves)	46
圖 5-1. PRNP 標準曲線.....	49
圖 5-2. CSF 中總 PrP (含 PrPSc PrPC)的濃度.....	51

九、表次

表 1-1. Annual incidence rate.....	26
表 3-1. 散發型庫賈氏病患與排除患者的腦脊髓液 14-3-3 西方墨點檢驗結果	45
表 5-1. Plasma total tau and p tau (total tau/p tau ratio: tau t/p ratios)	50
表 5-2. 極可能案例、排除案例、神經退化性疾病案例 total tau、p tau、t/p ratios..	50

十、附錄

附錄一、衛生福利部疾病管制署庫賈氏症病例追蹤報告單

通報單編號		通報醫院	
姓名		性別	
出生日期		年齡	
發病日期		通報日期	
婚姻狀況		職業	
國籍		旅遊史	
居住地		症狀	

目前患者狀況：

1. 語言能力

- 甲、尚可對話（可理解指令及回應）
- 乙、勉強對話（部份理解及自發性言語）
- 丙、無法理解指令/只能發出聲音
- 丁、完全緘默不語（大約開始時間民國_____年_____月）

2. 行動能力

- 甲、能自行獨立行走/使用輔具行走
- 乙、需他人協助行走/或使用輪椅
- 丙、臥床但可仍可偶有自發性動作
- 丁、完全無自發性運動（大約開始時間民國_____年_____月）*

3. 進食能力

- 甲、可自行進食/偶有吞嚥困難
- 乙、需他人餵食/偶有吞嚥困難
- 丙、完全無法進食，需使用管餵（鼻胃管/胃造瘻管）

4. 大小便失禁_____是（使用尿布/導尿管/膀胱造瘻/直腸栓劑）_____否

*可偶有眼睛睜開跟隨聲音或照護者移動或反射性動作（如疼痛刺激引發之肢體收縮，或觸碰/聲音引發之驚嚇肌躍性抽搐）。

附錄二、繼續教育課程講義教材

參、經費支用情形

項 目		本年度核定 金額	支用狀況
人 事 費	研究助理	593,397	已全數支用完畢。碩士級第四年專任助理薪資+勞健保+一個半月年終獎金。39990 x 13.5 + 4491 x 12 協助所有聯絡與資料處理，及初步資料分析。
	主持人費	120,000	已全數支用完畢。每個月 10000 元
業 務 費	國內旅費	10,000	已全數支用完畢。需至各地醫院收集存活超過兩年庫賈氏病患資料並進行追蹤調查或訪視。
	材料費	163,700	已全數支用完畢。腦脊髓液或血液生物標記檢驗費 (p-Tau, PrPSc)
	儀器使用費	50,000	已全數支用完畢。腦脊髓液或血液生物標記檢驗儀器使用費 (p-Tau, PrPSc)
	其他	34,642	已全數支用完畢。文具、電腦耗材、郵電 (追蹤存活超過兩年庫賈氏病患會增加郵電支出)
	出版費	70,000	已全數支用完畢。Open Access 雜誌出版費、英文編修費
	出席費	60,000	已全數支用完畢。協助制定訂定我國通報庫賈氏病前之診斷工作標準流程專家諮詢會議每人 2000 元，每次會議 10 名專家，兩場次。交通費每次編 30 公里以上之外地專家 5 人次 2000 元。
	辦理推廣教育 演講	280,000	已全數支用完畢。在制定訂定我國通報庫賈氏病前之診斷工作標準流程後與神經醫學學會、台灣臨床失智症學會、老年精神醫學學會合作辦理不收費繼續教育課程 (北、南部地區各辦一場) 含場地、教材講義製作印刷費、講師費與交通費。
管理費		189,261	由校方控管。
合 計		1,571,000	