

計畫編號：MOHW107-CDC-C- 114-113501

衛生福利部疾病管制署 107 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：107 年 01 月 01 日至 107 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣壹百肆拾伍萬貳千元整

\*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\*

壹、計畫中文摘要：

普利昂蛋白為庫賈氏病致病原，鳥類和哺乳類動物就有普利昂蛋白，其在生理的功能並不清楚。細胞普利昂蛋白（PrPc）經過異常折疊（misfolding）之後，變成具傳染性的病原體普利昂蛋白（PrPsc）。

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，臨床和神經學的檢查是診斷普利昂病的要件，包括初急性失智、行為異常及步態不穩或肢體共濟失調，並在短期之內導致臥床、腦波的週期性銳波-慢波、磁振造影影像。

綜上所述，本計畫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，並將進一步發展新的生物標記以提昇診斷及防治量，並將研究結果做為擬定防疫政策及改良通報系統之參考。

**第一年計畫**已經完成了邀請國際學者前來演講交流，組成跨領域團隊，從疾病管制署的通報資料庫與健保資料庫多面向的檢視我國庫賈氏病之發生率及臨床病程。本計畫自 1999 年起所通報的個案中整理出資料比較完整的 315 位庫賈氏病患的資料進行分析。已經分析歸納出包括平均發病年齡、發病高峰年齡、性別分布、症狀出現後平均診斷時間、診斷後平均存活時間、常見之前驅症狀、發病病徵、臨床病程。腦波具典型週期性尖銳組合波的百分比、典型腦波出現時間、腦波檢驗之敏感度、腦部磁振造影典型皮質緞帶徵象最常見部位、核磁共振的敏感度、腦部核磁共振出現特異病徵的平均時間。並由健保資料庫中依性別、年齡計算出年度發生率，與 10 年存活狀況。生物標記進行了前導研究，並將量測結果與 Western Blot 14-3-3 的結果做初步比較。第一年計畫之各項預定目標大致都已達標。

**關鍵詞：**普利昂蛋白、庫賈氏病、腦波、磁振造影、生物標記

## **貳、計畫英文摘要：**

Prion is the pathogen of Creutzfeldt-Jakob disease. However, there are prion proteins in avian and mammalian animal, its physiological functions remained unclear. After misfolding, the non-infectious cellular prion protein (PrP<sup>C</sup>) is converted into pathogenic prion protein.

Diagnoses of human prion disease mainly rely on multiple criteria and a consensus judgement from clinical experts, which include clinical and neurological examinations, acute dementia course, periodic sharp-and-slow-wave complexes of EEG, MRI images. In the first year of this 3-year project, we collected and analyzed 315 cases registered since 1999 whose records are more comprehensive. We obtained average age onset, gender distribution, survival period after diagnosis, most common prodromes, onset symptoms and signs and clinical manifestation during the course. We also obtained percentage of having EEG pathognomic signs of periodic sharp wave complexes (PSWC) and the timing of seeing these PSWC; most frequent brain regions for MRI cortical ribbon signs or hyperintensities. We computed from National Health Insurance database (NHIDB) for age and gender specific occurrences. We completed a pilot study of biomarkers. We measured about 30 CSF samples for their total Tau, p-Tau, A $\beta$ 40, 42, and  $\alpha$ -synuclein and compared to the results from Western Blot 14-3-3. Basically we have achieved every expected goal of the first year project.

**keywords :** Prion、Creutzfeldt-Jakob disease、EEG、MRI、Biomarker

## 參、報告內容

### 一、 研究主旨：

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，多面向的檢視我國庫賈氏病之發生及臨床病程

1. 跨領域團隊的組成
2. 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。
3. 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

1. 我國庫賈氏病之流行病學相關因子分析
2. 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
3. 訂定長期存活（超過兩年）追蹤調查的方法
4. 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

1. 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
2. 辦理 1 場國際研討會
3. 完成 2 篇期刊投稿
4. 修訂病例調查表

## 二、背景分析：

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<sup>C</sup>）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<sup>Sc</sup>）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 $\alpha$ -、 $\beta$ -、甚至 $\gamma$ -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)。 $\alpha$ -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<sup>Sc</sup>）(Westergard, Turnbaugh, & Harris, 2011),且在疾病狀態下 $\beta$ -分解的速度會增加(S. G. Chen et al., 1995)。

相對於主要是 $\alpha$ -helix 結構（40%  $\alpha$ -helical，~3%  $\beta$ -sheet）的非感染性的細胞普利昂蛋白（PrP<sup>C</sup>）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<sup>Sc</sup>）主要是 $\beta$ -sheet 的結構（~30%  $\alpha$ -helical and ~40%  $\beta$ -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<sup>Sc</sup>) 所利用的一種指標。而病原體蛋白 (PrP<sup>Sc</sup>) 與細胞普利昂蛋白 (PrP<sup>C</sup>) 接觸到之後會改變細胞普利昂蛋白的結構成為  $\beta$ -sheet, 這種  $\beta$ -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<sup>Sc</sup>) 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<sup>Sc</sup>) 是一種四階  $\beta$ -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，因本國民情，庫賈氏病患者死亡後家屬願意接受解剖者極少，絕大多數病例都無法達到病理確診。最後在防疫觀點的診斷，基本上是採取專家會議的共識來達到臨床確定診斷。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)。

在追蹤我國約 400 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 $\alpha$ -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。

#### 四、實施方法及進行步驟：

1. 跨領域團隊的組成包括有失智症診斷治療臨床經驗豐富的神經科醫師，專業的影像醫學專家，流行病學的專家。
2. 另外向外部專家張楊全教授（腦波）、呂建榮醫師（臨床）、黃仲德博士（檢驗）、孫瑜主任（健保資料庫）請教資料蒐集的項目，以及健保資料庫的研究方法，包括人口學資料（發病年齡、性別、教育程度，出生地、居住地、職



業、過去病史、慢性病、動物暴露接觸史等等)、臨床病程、腦波、神經影像的資料，並確立資料庫格式。

3. 與臨床失智症學會合作，利用專業醫學會辦理國際演講的機會，邀請日本的失智症、庫賈氏症專家學者，前來進行臨床診斷方面的交流。

4. 延聘神經專科醫師協助主持人針對我國庫賈氏病之發生及臨床病程做統計分析，利用疾管署通報系統資料庫中庫賈氏症病例資料，進行病歷回顧與整理摘錄，並依照專家會議所討論出的資料庫格式詳細紀錄：

- 甲、人口學資料：發病年齡、性別、教育程度，出生地、居住地、職業、過去病史、慢性病等)
- 乙、臨床病程：初始症狀，步履不穩、共濟失調、記憶障礙、視覺空間困難、類巴金森氏症、精神行為症狀、肌躍性抽搐。
- 丙、腦波：瀰漫性慢波、銳波、三相銳波、銳慢波複合體、周期銳波複合體 (PSWC)、前額間歇性 delta 波、爆發抑制 (burst suppression) 並記錄其週期長度。
- 丁、神經影像的資料：以擴散加權影像 (DWI) 或液體衰減反轉回復序列影像 (FLAIR) 檢視大腦皮質緞帶的分佈，以及在深部灰質 (殼核、尾核) 的訊號加強。並注意有無在丘腦後結節 (Pulvinar sign) 訊號加強的變異型庫賈氏病的現象。
- 戊、其他共病，常見的中老年人疾病如三高、肝病、肺病、腎病，發病後藥物治療與照護模式。

5. 編列預算購買健保資料庫共 19 年的全民健康保險使用資料(從 1999 年開始有健保資料庫，1996 開始庫賈氏症監測)；申請項目包括：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)。申請通過後由神經學與流行病學領域的專家協助進行資料統計，得出我國使用健保之庫賈氏病個案之發

生率、死亡率、存活年數，並進一步進行庫賈氏症盛行率之計算。

6. 同步進行傳染病通報系統資料庫與健保資料庫的資料取得與分析，並比較兩者差異性，以評估通報系統的診斷效能。
7. 進行庫賈氏病新型生物標記的開發。主持人以往在退化性神經病變運用磁減量免疫檢測（immunomagnetic reduction, IMR）方法，成功開發出退化性神經病變之生物標記並建立一套標準，在阿茲海默症的診斷上多有助益，成果非凡並已發表多篇論文。在此計畫中預計以同樣方式建立庫賈氏病 total Tau, p-Tau, A $\beta$ <sub>40,42</sub> 等生物標記，並將所得結果與傳統 14-3-3 的結果、腦脊髓液、血漿的 p-Tau 蛋白濃度比對，期望能發展出一套新的指標，未來可作為庫賈氏症診斷的依據，以提升確診的機率。

## 五、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 (圖四)，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 ( $96.4 \pm 137$  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 ( $519.36 \pm 580.32$  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%) (圖一)。

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%) (圖二)。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。錐體系統病徵有 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 ( $94.4 \pm 141.6$  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%) (圖三)。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 (圖五)：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)。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 (圖五、圖六) 和疾管通報資料庫中的個案進行發病年齡 (圖四)、人口學

(圖七)、時間軸(圖八)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)。至於交叉比對地區、醫院、性別及出生年月、通報日期與住院日之間的資料由於比較耗時目前列為第二年要進行的工作。

#### 4. 新型生物標記

在生物標記上今年只是進行前導研究，已經量測了腦脊髓液(CSF)包括 total Tau, p-Tau, A $\beta$ 40, 42,  $\alpha$ -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(圖九)，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，明年度將繼續檢體量測，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(PrPsc)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 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 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 ddH<sub>2</sub>O. 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  $66.38 \pm 10.6$  歲 (27-91 歲)，女性略多 51.4 %，日本是  $68.3 \pm 9.6$  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  $4.6 \pm 7.9$  個月 (0-168 個月)。台灣是計算存活壽命約為一年 5 個月 ( $519.36 \pm 580.32$  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 $\beta$ 40, 42,  $\alpha$ -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。

總之今年的計畫大致都達到預期目標。由於資料量大（尤其是健保資料庫又有去連結的限制）需再交叉比對，進一步統計分析，方能在防疫政策方面提供具體有用的參考。

## 六、重要參考文獻：

- 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.psychresns.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.,**

**Kretschmar, 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**

**Nozaki, Ichiro & Hamaguchi, Tsuyoshi & Sanjo, Nobuo & Noguchi-Shinohara, Moeko & Sakai, Kenji & Nakamura, Yosikazu & Sato, Takeshi & Kitamoto, Tetsuyuki & Mizusawa, Hidehiro & Moriwaka, Fumio & Shiga, Yusei & Kuroiwa, Yoshiyuki & Nishizawa, Masatoyo & Kuzuhara, Shigeki & Inuzuka, Takashi & Takeda, Masatoshi & Kuroda, Shigetoshi & Abe, Koji & Murai, Hiroyuki & Yamada, Masahito. (2010). Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain : a journal of neurology*. 133. 3043-57. 10.1093/brain/awq216.**

**Prusiner, S. B. (1982). Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*, 216(4542), 136-144.**

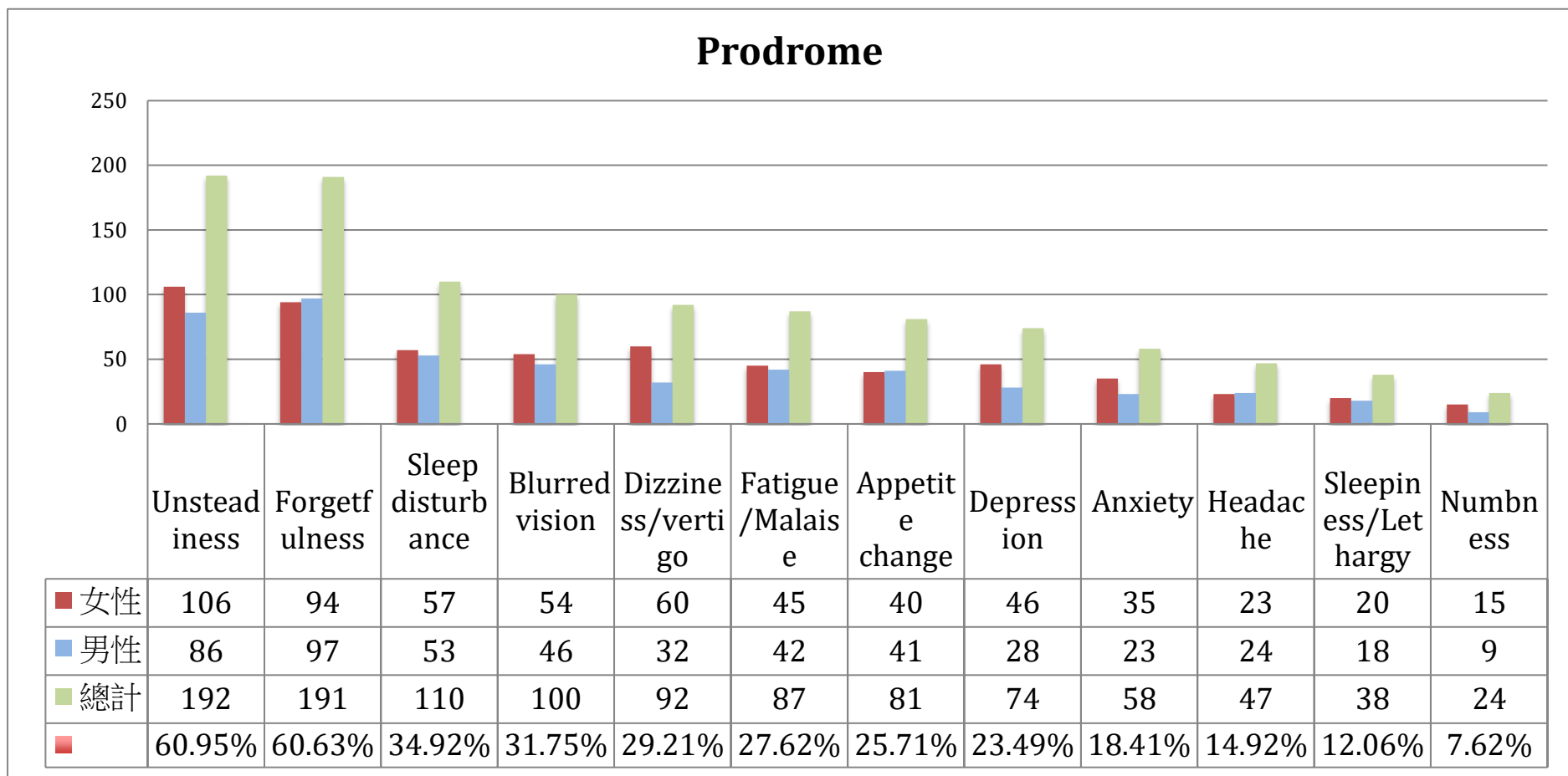
**Prusiner, S. B. (1998). Prions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(23), 13363-13383.**

- 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 Aβeta 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<sup>Sc</sup> 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.**

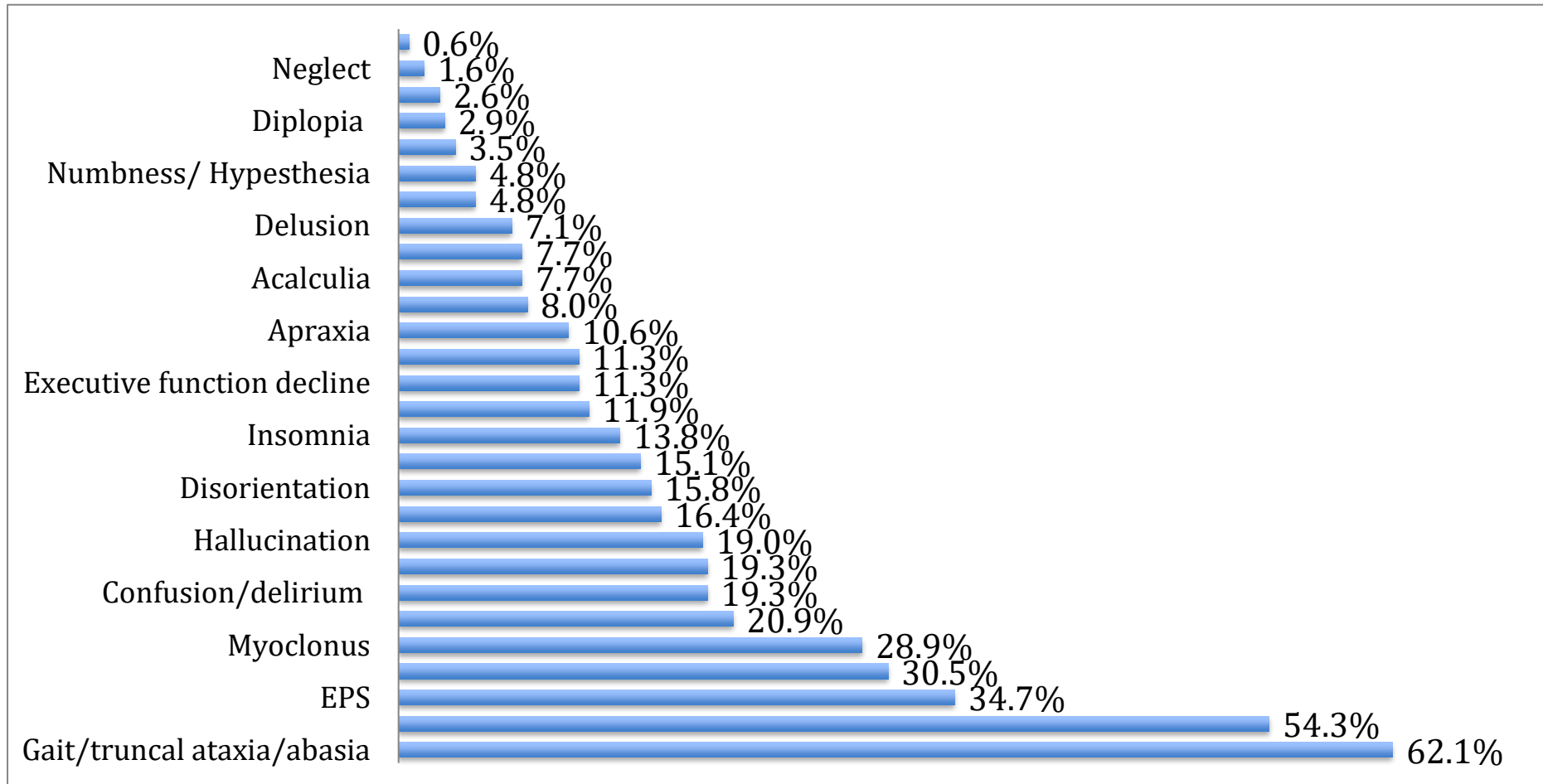
- F., . . . Schatzl, H. M. (1999). Analysis of 27 mammalian and 9 avian PrPs reveals high conservation of flexible regions of the prion protein. *J Mol Biol*, 289(5), 1163-1178. doi:10.1006/jmbi.1999.2831
- Yang, C. C., Yang, S. Y., Chieh, J. J., Horng, H. E., Hong, C. Y., Yang, H. C., . . . Chiu, M. 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**



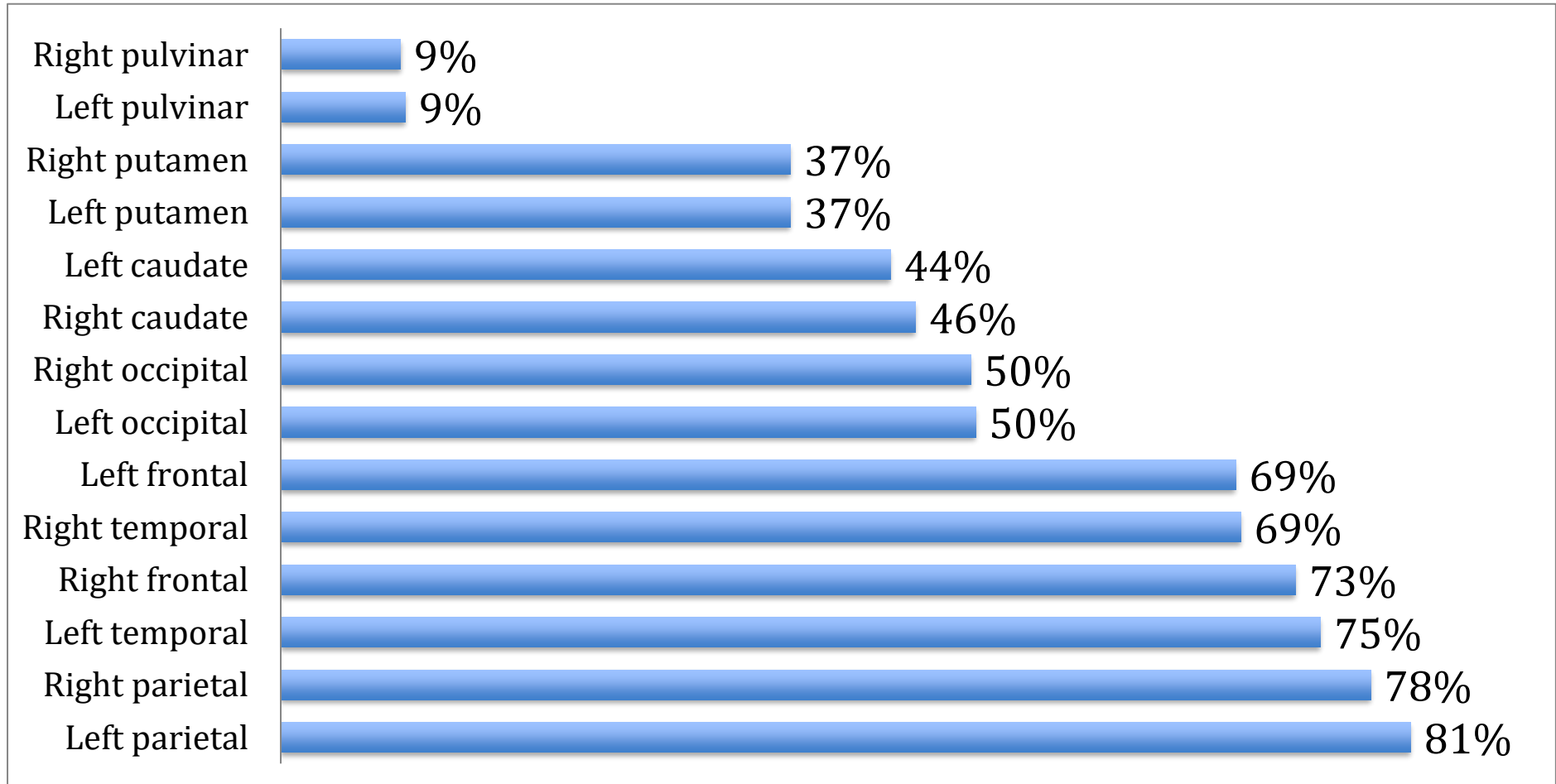
圖一、前驅症狀發作的盛行率前 5 名的前驅症狀最常見的為步履不穩，其次為健忘，睡眠障礙，視力模糊以及頭暈。



圖二、發作病徵的盛行率臨床上觀察紀錄到的前 5 名發病病徵為軀幹的共濟失調，其次記憶問題、錐體外系統病

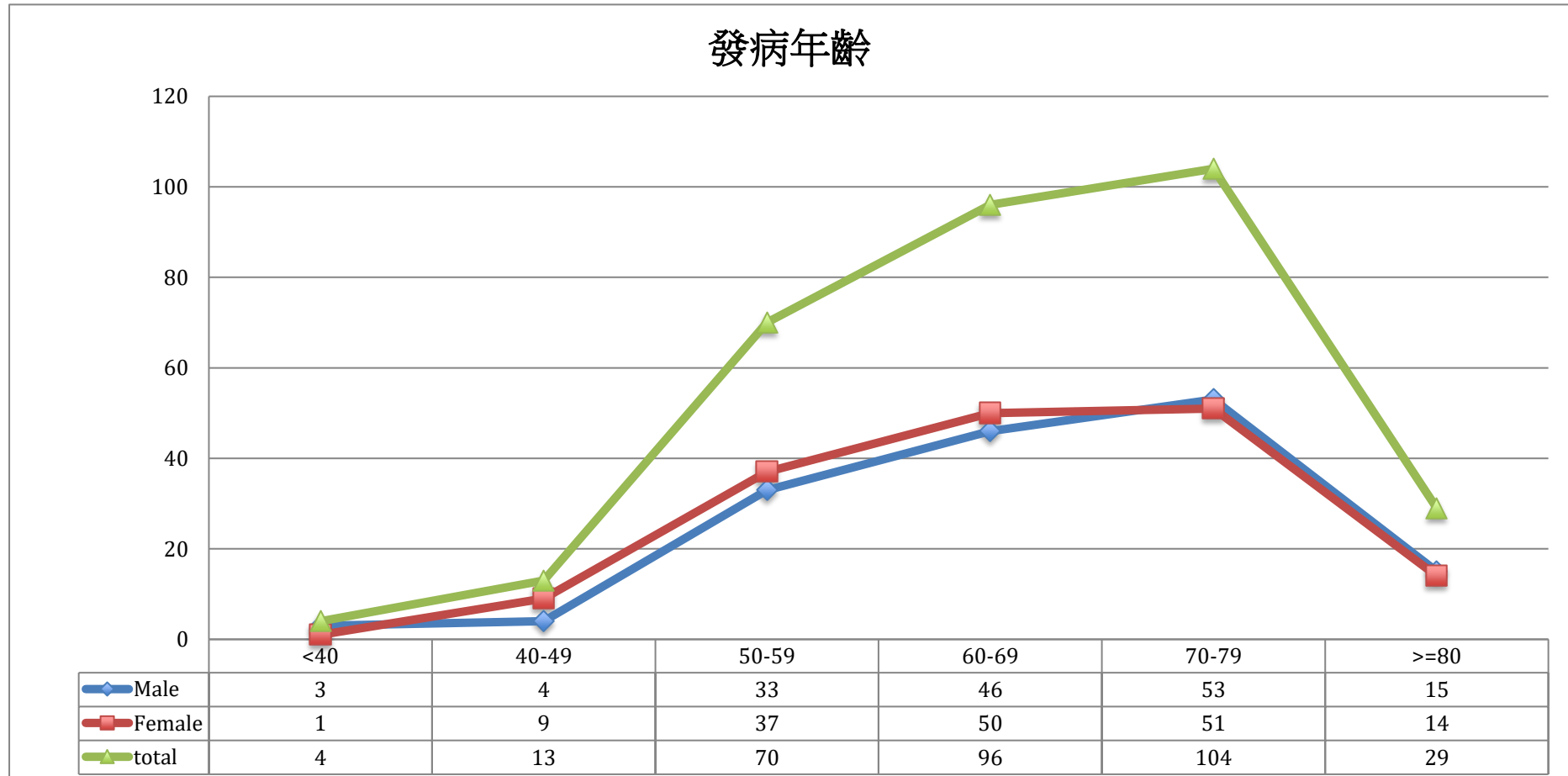


徵，失語，肌躍症。其他如構音障礙，視覺失識症也不少見。

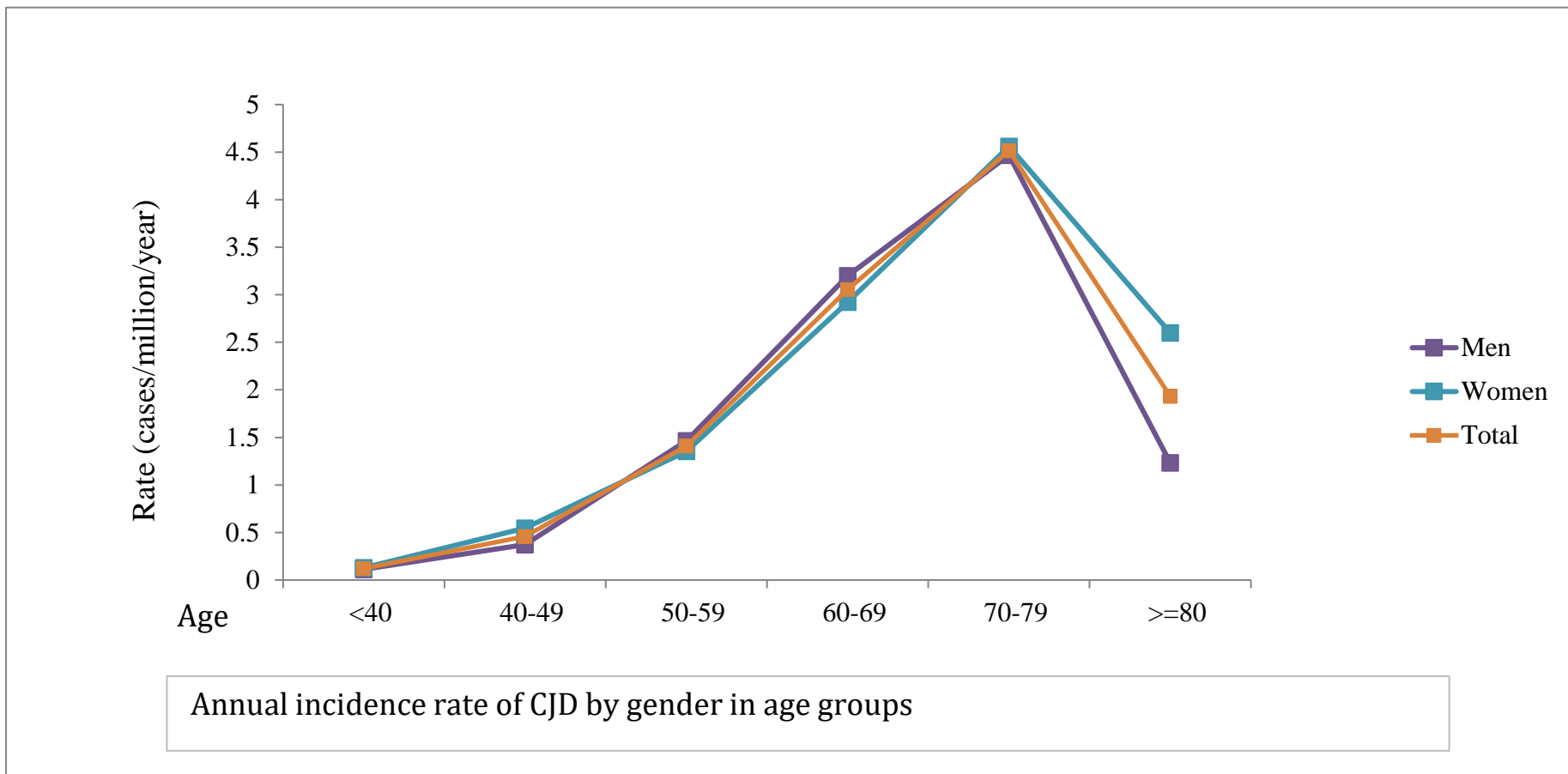


圖三、腦部核磁共振資料的大腦皮質的緞帶徵象最常見於頂葉，其次是顳葉和額葉，枕葉兩側大概只有一半。基

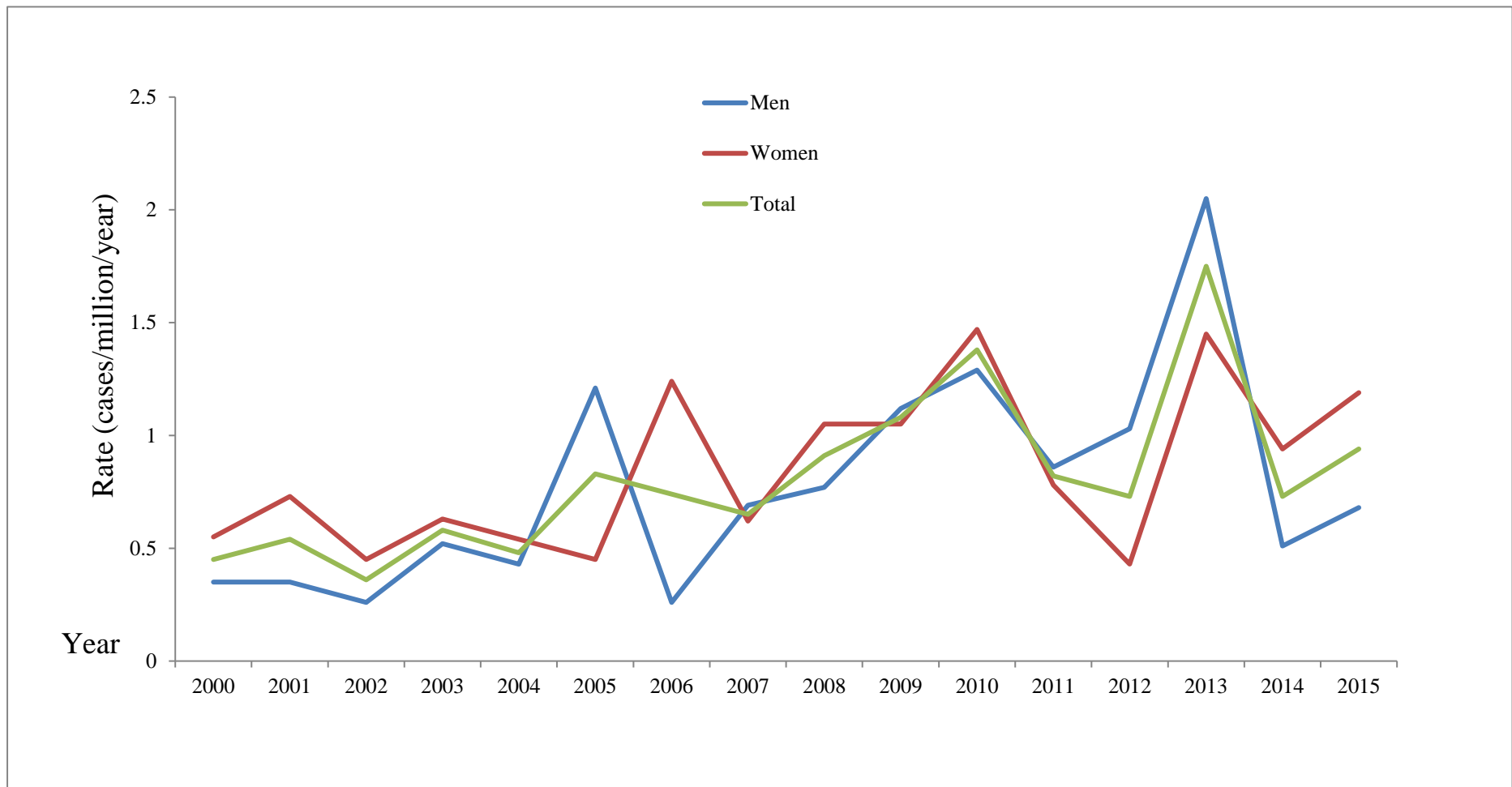
底核高密度變化以尾核為最常見。丘腦枕只有不到一成。



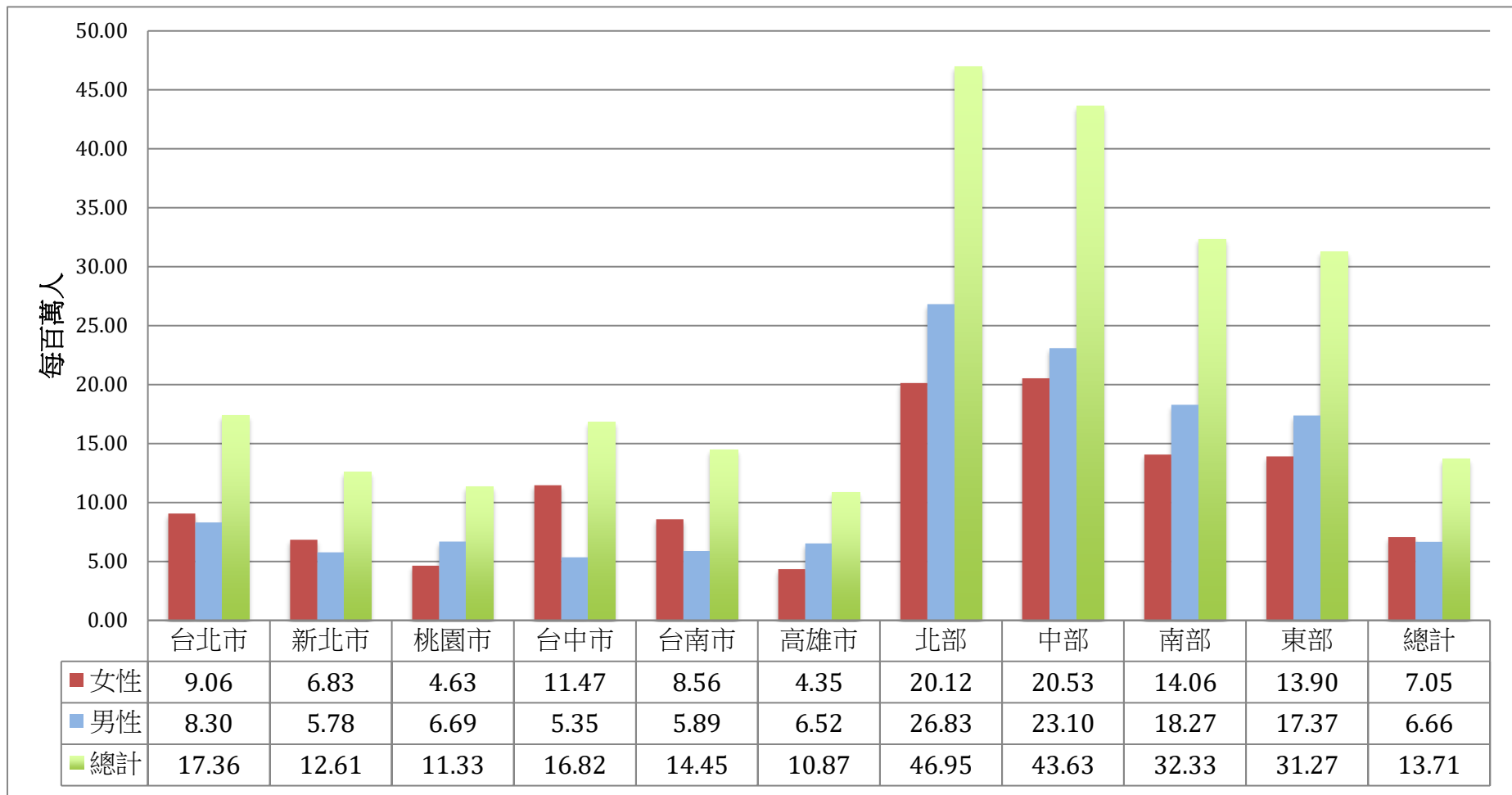
圖四、我國庫賈氏症發病年齡人數統計（單位：人，統計期間：1999～2018年）。



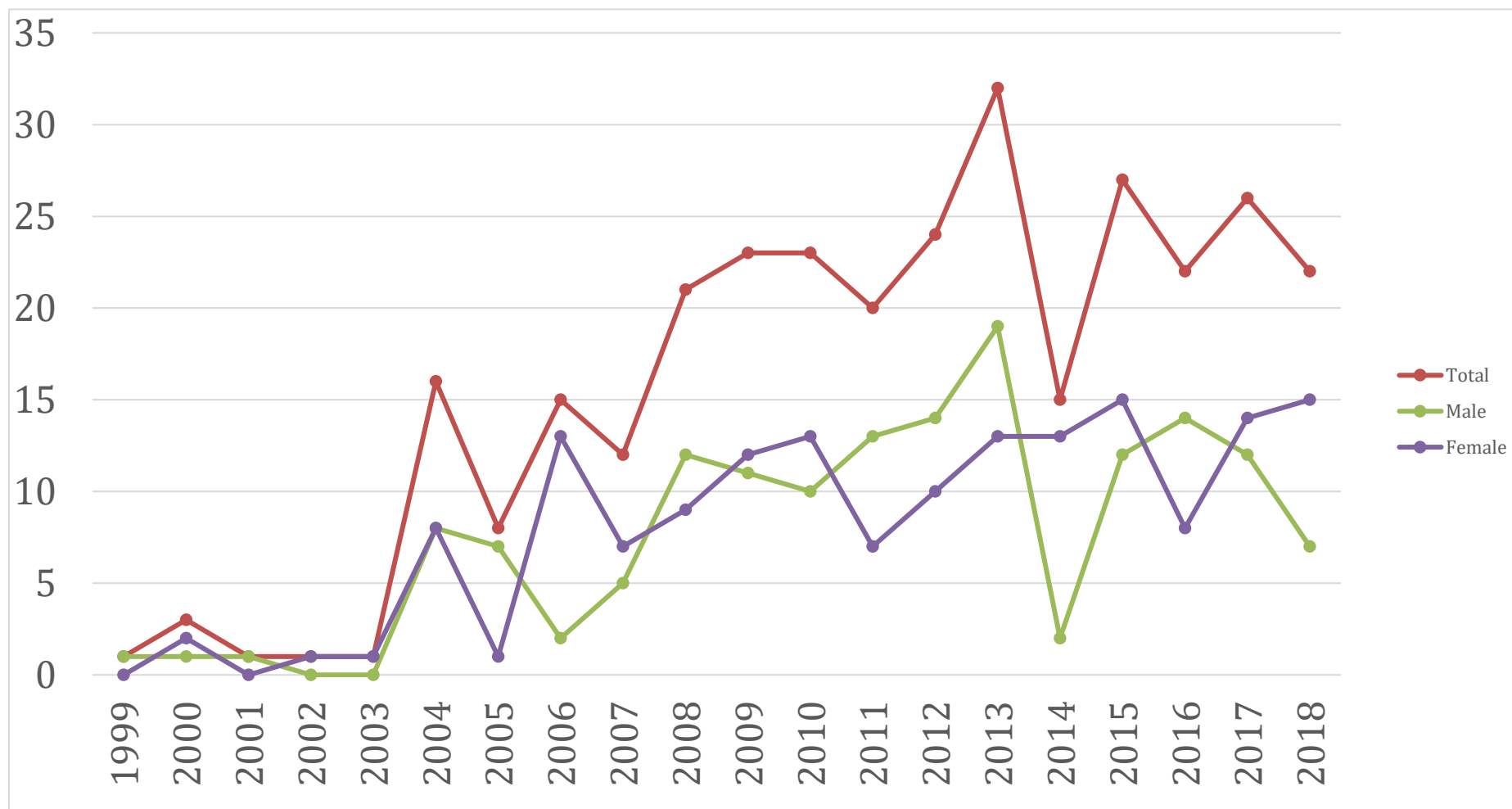
圖五、我國庫賈氏年齡性別發生率（統計期間：2000~2015年）。



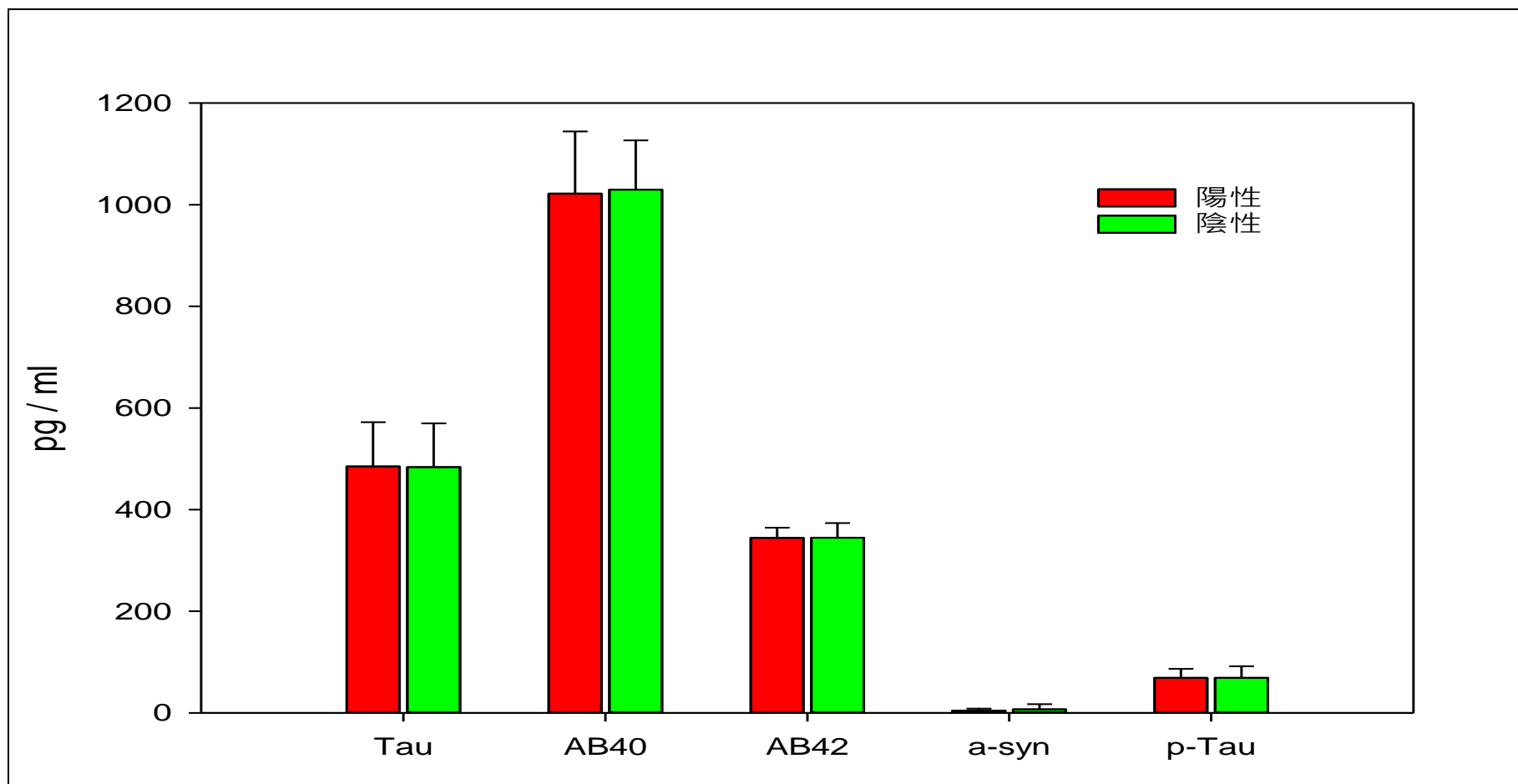
圖六、我國庫賈氏症年度發生率（統計期間：2000~2015 年）。



圖七、疾病通報資料庫人口學統計數據，各地區通報人數統計（單位：每百萬人，統計期間：1999~2018年）。



圖八、我國庫賈氏症每年通報人數統計（單位：人，統計期間：1999~2018年）。



圖九、腦脊髓液 (CSF) 包括 total Tau, p-Tau, A $\beta$ 40, 42,  $\alpha$ -synuclein 共 5 種失智症相關的蛋白質濃度，以 Western Blot 14-3-3 的陽性與陰性組兩組的結果比較無顯著差異。