



普粒子疾病 (Prion Disease)

呂旭峰¹ 薛樹清²



前言

1982年美國加州大學舊金山分校的普魯希納(Stanley Prusiner)教授發現一種可抵抗蛋白水解酶的蛋白質，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，認為PRP為正常基因，可製造正常蛋白質，稱為普粒子，某種條件下會改變成既堅韌又黏的形式，此種蛋白質會彙集成塊，破壞細胞結構。普魯希納更提出新形式的普粒子可將正常的普粒子轉變成新形式的普粒子，雖然不會改變胺基酸序列，但改變其摺疊立體構型。最後證實沒有普粒子基因的老鼠就不會得到這類疾病，然而只要有少量的新形式的普粒子，便可傳染給其他老鼠。

分子生物學的中心法則(central dogma)是從DNA製造RNA，然後RNA轉譯蛋白質，蛋白質發揮各種結構性功能，形成種種生命現象。這個中心法則除

了核酸反轉錄酶(reverse transcriptase)被發現，確定RNA可以被反轉錄成為DNA後，很少有人能夠提出修改中心法則的假說。1997年諾貝爾生理醫學獎頒發給布魯希納，這項殊榮是肯定布魯希納在研究引起人類腦神經退化而成痴呆的庫茲菲德-庫賈氏症病原體的貢獻，主要是因為它的爭議性，在研究與了解越多之後發現，普粒子蛋白似乎與一些慢性神經性的疾病有某些關聯性，例如人類的庫魯症、山羊和綿羊的羊搔症以及牛群中的狂牛病。它們都是由類似病原體所引起腦神經退化，而產生的疾病。目前科學家對傳染性海綿樣腦病變雖然已大致塵埃若定，但是仍有許多重要問題尚未解決。比如說是什麼樣的因素使正常人都有的普粒子蛋白變為可致病的普粒子蛋白呢？又狂牛症所造成的新型庫賈氏病之真正機轉又是什麼呢？普粒子建了一面無知且無解的牆，擊潰了全人類的科學家，此種異端學說瓦解了科學聖殿之門。

1 振興醫療財團法人振興醫院臨床病理科

2 振興醫療財團法人振興醫院家庭醫學科

關鍵字：prion disease, Creutzfeldt-Jakob disease, glia

普粒子疾病

1. 羊搔癢症 (scrapie)



英國最早羊搔癢症的紀錄是1730年，發生在東安格利亞(East Anglia)。不過當時在中歐，這種病已經相當流行，可能是透過細緻的西班牙麥利諾綿羊(merino sheep)傳過來的。從中世紀起，北方人便有習慣買麥利諾綿羊交配，以改進歐洲和英國羊毛品質。十九世紀羊搔癢症大流行，病症最大的特徵就是綿羊感覺身體發癢，使牠磨蹭牆壁、樹幹、籬笆等任何地方尋求解脫。同時，病羊還會走路不穩、顫抖、瞎眼、摔倒、最後死亡。英國開始施行檢疫，大殺病羊，但政府無法有效控制。二十世紀初期，羊搔癢症在英國已經成為地方性疾病，每年都有大約1%的羊會得病，它們的肉，上百年來人類都毫不忌諱地吃掉，顯然這種病對牧羊人的損失重大，但還不至於傳染給人。1930年代，法國獸醫從患天然羊搔癢症的羊取組織注射入健康的動物，經一段長的潛伏期後，大約30%的健康羊隻開始顯露出病徵，最後病死。法國研究人員接著以山羊為試驗，證明100%山羊皆罹病。羊搔癢症中最關鍵的病理特徵，就是腦細胞中的小洞。英國病理學者通常會取出山羊或綿羊小腦的一個特定部分，切片後，看到海綿狀退化部分，便認定那隻羊的確罹患了羊搔癢症，然後便將整個腦子丟棄不要了。美國科學家海德婁決定要看看羊搔癢症對腦的其他部分是否也造成損害。他發現被列為羊搔癢症最大特徵的海綿組織不僅在小腦，而且在用來思考用的大腦皮質中也有星狀神經蝕質細胞增生的現象。以

1,000隻24種羊，發現山羊與綿羊只要餵食羊搔癢症感染的組織即可感染，成功解釋羊群中的羊為何會互相感染，並證明濃度與潛伏期相關。最重要還發現感染動物的肌肉也可以使其他動物罹病。

2. 克魯氏症(Kuru)

新幾內亞南富雷族的女人專吃他們死後的至親，男人只能旁觀，僅偶爾吃人肉，對人的內臟興趣缺缺。克魯氏症病患得病前能跑能跳，與一般人一樣，不論身體與心智皆正常，但是突然罹病，第一個月步態蹣跚、接著需拐杖協助。第二個月開始顫抖，手足不自主的運動，病患不僅腿部會不斷搖晃並且整個身體緊接著晃動，說話聲音含糊不清，卻未流口水，傻笑或突如其來的大笑，臉部扭曲，但有理性。無大小便失禁，但卻在房裡任意大小便。Kuru其含意即是因寒冷或恐懼而顫抖，疾病名稱與臨床症狀相符，第三個月開始全面癱瘓，語言精確度差，最後失去吞嚥能力，感染後3-6個月內去世(大部分是3個月)，臨終仍意識清醒，不會進入昏睡，最後患者腦內內容物會被生食鯨吞。值得一提的是所有病患皆無發燒與發炎的現象。南富雷族人口約3萬人，每年1%人口因此症而送命。克魯氏症會出現在遺體被分食的姻親與血親之間，好發於女性與兒童。美國小兒科醫師兼瀉過性病毒專家加德賽克(Carleton Gajdusek)拍下好幾千張克魯氏症病患的照片，並在各種大型國際會議中演講。1959年美國科學家海德婁



得知加德賽克展示克魯氏症病患受損成蜂窩狀的腦部圖片，此與他長期研究的羊搔癢症類似。因此將二者做比較，並寫信給加德賽克，提到在實驗室中，羊搔癢症可以跨越品種，從綿羊傳播到山羊，從山羊傳播到綿羊身上，並建議如果能夠在實驗室中，將克魯引至靈長類身上，如果克魯能成功地移植到人猿或猴子身上，便可以尋找共同的病原體。加德塞克認為如果克魯氏症為羊搔癢症的另一種形式，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與羊搔癢症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。

1966年，加德塞克將59歲庫賈氏症(Creutzfeldt-Jakob Disease, CJD)病患腦部混合液感染3歲雄猩猩，13個月後，症狀與病患類似，腦部海綿病變，腦部寬度只剩原來一半，視野減半，半身癱軟無力，小腦受損與克魯症相同，但腦皮質有嚴重受損，成功將庫賈氏症移植至猩猩。因二十幾年研究克魯氏症而獲得1976年的諾貝爾醫學獎。

3. 典型(傳統型)庫茲菲德-庫賈氏症

1913年，庫茲菲德醫師描述其一位病患不想吃飯、不想洗澡、經常保持某種特定姿勢，呆滯的神情、癡傻的笑容、跳動的眼神及蹣跚的步伐，身體瘦弱，臉部肌肉顫動、手臂不停抽搐，而且每次要想做一個動作，便開始發抖(一

種神經損傷，醫師們稱之為意向性震動)，她的反射被改變，語言前後不一致，而且會突然未經激發的大笑，時而會不斷地尖叫，時而慵懶恍惚，最後進入癲癇狀態，一次接一次發作，中間間隔的時間很短，只有庫茲菲德用針戳她時，她才會有反應，癲癇發作，躺著、抽搐、吞咽功能受損，發現腦部雖然沒有發炎，卻嚴重受損，不知名物質殺死了數以百萬計的腦細胞，清除出位置，讓神經膠細胞(glia)進駐，神經膠細胞是一種修補性的神經細胞。當庫茲菲德將直切面予以染色，以強調受損情況時，發現神經膠細胞在顯微鏡下看起來，就好像一片死灰色的天空中，出現了許多咖啡色的星辰一樣。庫茲菲德於1920年發表了他的發現。賈克醫師於隔年亦跟著發表。

庫賈氏症於世界人口幾乎每一百萬中有一個人會罹病，早期很少醫師會報告庫賈氏症，因為很容易和其他一些腦疾病混淆。庫茲菲德和賈克兩名醫師，似乎忽略了將以他們為名的病症中，最獨特而重要的一項症狀：腦內洞狀組織寫進病理報告中，兩個個案的頭腦切片都呈現很多小洞，好似海綿一般，這種症狀，後來被稱為「海綿狀改變」，成為庫賈氏症症候群最重要的一項特徵。克魯幾乎是一種定型的疾病，但是庫賈氏症的就天差地別，有的人變瞎、變瘋，有的則四肢無法協調、個性轉換。庫賈氏症的典型受害者為中年男女，很少有在40歲以下的，大部分病患的發病年齡都在50-75歲之間，而平均



死亡年齡則為60歲，過了75歲，似乎就不再會得這種病。克魯和庫賈氏症之間有一項共同的特徵，便是兩者的患者都沒有發炎現象。

剛果紅色染料應用於腦組織切片上，可凸顯出澱粉樣蛋白斑，只要在剛果紅染色下，並將切片置於偏光燈下，所有的澱粉樣蛋白斑就會發出綠色的光亮。小腦正是庫賈氏症及克魯症侵襲的部位，患者腦部切片、並適當染色後，都不難看出其中無數海綿狀改變的小洞。庫賈氏症和克魯不同之處在於，它同時也襲擊需意識思考的大腦部位，因此庫賈氏症患者早期會顯露出喪失心智功能的病徵，而克魯的患者則到臨死前都還能保持清醒。

加德塞克證明了庫賈氏症是可傳染的，並認為外科醫師及牙醫師可能會受到感染。病源體頑強，煮30分、冷凍2個月、浸泡高濃度甲醛、碳酸、甲烷、通過任何濾膜、40,000rpm不沉澱，抵抗紫外線，以血管或皮下注射仍能夠羊傳羊。1960年代早期以直線加速器探測，認為比濾過性病毒的基因還要小1,000倍。1960年代後期對核酸產生傷害的酵素無法減低感染，對蛋白質產生傷害的酵素可減低感染。1970年帶晚期以超強電子顯微鏡放大68,400倍觀察到致病蛋白質，並懷疑是類澱粉樣蛋白。

4. 醫源型庫賈氏病 (Iatrogenically transmitted CJD)

在人類CJD的感染中，為數不少來自醫源性感染。1971年首先爆發醫源性感

染案例，病患記憶衰退且不自主顫抖，因肺炎死亡(解剖證實死於庫賈氏症)，該病患提供眼角膜，因眼部神經將眼睛與腦連接，術後兩年受贈者也死於庫賈氏症。1973年加德塞克發現神經外科醫師死於庫賈氏症，認為外科醫師及病理學家處理人類腦組織可能遭受到職業災害。1974年曾發生兩位癲癇病患感染庫賈氏症，主因為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。1977年加德塞克建議不要使用癡呆傾向的病患捐贈的血液與器官。1978年普希納發現感染物注射到腦部與食入感染率差1億倍。1982年發現羊搔症的腦液塗在老鼠牙齒會遭受感染。1987年CJD首次證實可由接受硬腦膜移植而感染罹病。目前病例報告中，有136位罹病者與硬腦膜之移植有關。此外，因手術器械遭受污染的包括6個因神經外科手術而導致感染。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，因而造成全世界有170個曾接受人類腦下垂體激素治療的病患感染。雖然CJD之平均潛伏期相當長(醫源性案例的潛伏期為15個月至30年。而不同的感染方式會影響其潛伏期，中樞神經直接接觸為15個月至10年；周邊接觸如注射人類腦下垂體激素為4年半至30年以上，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。

5. 狂牛症 (mad cow disease)



1985年英國肯特郡的一個農場出現全世界第一頭狂牛症病牛，原本安靜的母牛，變得有攻擊性，非常緊張，會撞擊其他母牛，畜養的牛隻搖搖晃晃站不穩，被驅趕的時候會摔倒，後腿尤其不穩，協調性也很差，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。於1986年在英國發現後，至少造成16萬5千頭牛的死亡，1992-1993年間，致命連鎖反應成長，曾在英國造成大流行，當時每個月約有3,500頭牛死亡，全年總計4萬頭牛隻因此喪生。迄今造成近18萬頭牛隻病死，被撲殺的牛隻高達數百萬頭。

肉牛成長需餵食青草與乾草，然後餵穀類增肥，成長期尾聲偶也會餵食肉骨粉。乳牛於泌乳期可生產1,250加侖牛奶，因此需添加高蛋白食物於飼料當中，其中以黃豆粉與魚粉居多。1970-1980間，由於英鎊貶值，導致黃豆粉與魚粉進口的價格上漲，同時英國家畜食品製造業因牛羊獸隻價格下滑，所以肉骨粉在飼料中的比例由1%提高到12%，此種由牛的骨髓和內臟磨碎作成新飼料「骨粉飼料」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，這解釋為何乳牛得到狂牛症比例遠大於肉牛，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，成為其他牛的食物，此連鎖反應將迅速被啟動。

1980年加德塞克再次證明了庫魯症、庫賈氏症、羊搔症都可以經由口腔傳染。1985年生化學家兼神經學家Stanley

Prusiner證明了倉鼠同類相食可以經由口腔傳染。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症」，英國於1988年宣佈禁止使用骨粉。1988年12月，狂牛症母牛所生產的牛奶亦需銷毀。直到1989年，這些動物身上最有可能帶原的特定牛廢棄物(腦、脊髓、脾臟、胸腺、扁桃腺)才被禁止供應給人類充當食物。1990年，英國62隻家貓因食用牛內臟而陸續感染之後，才開始全面撲殺病牛，當年葡萄牙也有疫情，隔年疫情蔓延至法國，1992年德國與1994年義大利也爆發流行。美國則於1997年開始禁止使用骨粉。2001年日本狂牛症開始爆發，2003年美國亦淪陷。

根據國立台灣大學公共衛生學院職業醫學與工業衛生研究所教授吳焜裕教授做的「美國帶骨牛肉風險評估報告」顯示，牛絞肉導致狂牛症的風險最高，因為裡頭可能混雜牛神經，如果每天吃，狂牛症機率高出720倍，此外，98%台灣的國人帶有的人類狂牛症易感受基因的比例，是歐美國家的2倍。食用牛絞肉的平均終身致病風險 5.77×10^{-10} 最高，其次是牛內臟 1.50×10^{-10} 、帶骨牛肉 2.72×10^{-11} 與不帶骨牛肉 7.18×10^{-12} 。

加拿大控告韓國對美國開放牛肉進口，卻不對加拿大開放牛肉進口，禁止加國牛肉和牛肉製品進口違反WTO法案，是世界貿易組織第一起有關狂牛症風險貿易爭端的緣由。牛年年尾台灣亦宣佈擴



大進口狂牛症疫區的美國牛肉，引起另一個疫區加拿大之代表於同一天訪問衛生署，更是引發關注。各界擔心政府也會取消對加拿大的禁令，如此，說不定其他各疫區國如日本也會向台灣政府施壓，永無止境。風險較高的美國帶骨牛肉、內臟及絞肉將開放進口，到餐廳要不要吃美國帶骨牛肉，國人至少有選擇權利，但一旦內臟開放進口，透過小吃攤的「黑白切」販售，民眾根本無從選擇。完全禁止美國牛肉輸入的大陸，將來會不會因此拒絕購買台灣農業生技製品等，未來風險與損失難以評估。美國至今還是狂牛症的疫區，參考其他國家的作法，像是非疫區的日本、澳洲等國都沒有大幅開放美國牛進口，進入廚餘回收系統後，台灣特有的廚餘餵豬文化，恐造就全球首例的「狂豬症」（豬潛伏期約8年）。前農委會主委李金龍認為台灣非狂牛症疫區，但因政府大幅開放進口美國牛肉，被世界動物衛生組織（OIE）列入風險可控制的第2級區域，而非乾淨區。現在大規模開放進口美國牛肉，若讓有害物質進入台灣食物鏈，不只國人的健康會受到嚴重危害，還可能引爆台灣本土的狂豬症、狂牛（羊）症，對台灣民眾將是一場災難，影響所造成的衝擊是台灣畜養業所飼養的動物被感染與台灣生物科技產業的原料來源所遭受的汙染，因而產生的經濟損害。

6. 新型庫賈氏症(nv-CJD)又稱亞急性海綿狀腦病變 (Subacute Transmissible Spongiform Encephalopathies)

新型CJD是因食用狂牛症牛而感染人。此感染原因目前認為是引發狂牛症的PrP^{sc}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PrP^{sc}結合，把普粒子送至肝脾組織，而肝脾由自主神經支配，普粒子便由自主神經逆行至中樞神經系統，導致痴呆，神經不協調。一般的庫賈氏病大約90%散發性的，發生於中老年人，以失智症、肌躍症及腦電波的棘波為主。而新型的庫賈氏病則發生於年輕人，平均29歲（16~48歲），以精神症狀如憂鬱、焦躁、妄想、退縮等及其他行為上的改變，為最初表現，然後才是走路不穩、健忘或其他記憶力缺損、及智力減退，疾病末期出現失智症、肌躍症或舞蹈症，在症狀出現數週或數月內，出現進行性小腦症候群，腦電圖未顯示典型的週期性棘波。牛被感染後平均需五年才發病，人則為十年。臺灣地區自1997年起，透過臺灣神經學學會建立通報及監測系統，平均年發生率約為百萬分之0.5。

典型與新型庫賈氏的差別

新類型庫賈氏病與傳統型庫賈氏病有幾個不同之處：新型庫賈氏病好發於較為年輕的族群（平均死亡年齡為29歲，分布在15~73歲），且其在臨床上的病程較長（新型庫賈氏病平均14個月；傳統型庫賈氏病則為平均7個月）。新型庫賈氏病患者的腦電波圖無週期性的棘波



，14-3-3蛋白不會上升，病理切片發現類澱粉般塊會被daisy petal vacuolation所包圍，90%的個案其核磁共振造影在後視丘有高密度影像。因此診斷所有類型的庫賈氏症是依據其臨床症狀及相關檢驗，包括腦電波圖、腦脊髓液14-3-3蛋白、神經影像。所有類型庫賈氏病的腦組織切片與新類型庫賈氏病的扁桃腺組織切片，可提供死亡前的診斷；但這是屬於侵入性的醫療行為，且確診仍需靠病例死亡後檢驗腦組織。淋巴組織在潛伏期之早期就有傳染性，中樞神經系統在潛伏期後期傳染性升高，並在發病期間有高傳染性。新型庫賈氏症患者的淋巴組織在發病期間(可能包括潛伏期)的傳染性比散發型患者的淋巴組織高。血液已證實有傳染性。

普粒子蛋白質

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基因相當重要。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，老鼠仍順利成長。老鼠不會輕易染上倉鼠的普粒子蛋白質，但若故意將倉鼠的普粒子基因殖入老鼠，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，彷彿變形普粒子蛋白只能將鄰近的普粒子蛋白質轉化，目前只知是透過免疫系

統B細胞所攜帶。有些學者認為普粒子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，比起亨丁頓舞蹈症，CJD感染發病所需時間更加精準，即使兄弟姐妹皆未曾住在一起，其發病年齡卻完全相同。

正常的普粒子稱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PrPsc (for scrapie)是一種不可溶性蛋白質，PrPc與PrPsc兩者在蛋白質的一級結構相同，最大不同在於蛋白質的二級結構，PrPc含43% α -螺旋狀結構，幾乎不含 β -摺片形結構。PrPsc則含30% α -螺旋狀結構，43% β -摺片形結構螺旋，因 β 的形構而使PrPsc變得相當穩定而不易受外力破壞。

目前有一種結晶理論，指若體內原本就有PrPc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PrPsc進入神經系統或腦細胞，則會使原本動物體內的正常PrPc轉變成含 β 的PrPsc。PrPsc無法被Protease分解，所以大量累積於溶小體，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。PrPsc則大量累積於組織內。

某些學者提出再摺疊理論，認為當細胞PrPc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PrPc之結構，且普粒子前端有熱休克蛋白(Groel)，當PrPc摺疊時亦可修正其錯誤，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再摺疊成PrPsc，進而像鑄模似的把所有的PrPc變成PrPsc，因此PrPc要轉變成PrPsc所須能量非常高，可解釋普粒子疾病發病的機率非常小，且進程很慢。另一種學說被稱為晶種理論，即是體內PrPc與PrPsc兩者於體內是存於熱力學平衡狀態。但較傾向存在PrPc。單體的PrPsc是相當的不穩定，很容易又摺疊回PrPc，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PrPc變成PrPsc。

1.分子層面的基因研究

遺傳型普粒子疾病屬第20對體染色體上的PrNP基因變異且為顯性遺傳，人類PRNP基因由253個密碼子組成，蛋白質製造時最前面的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普粒子。突變型包括基因重複區的重複次數增加、或胺基酸的取代，例如P102L、P105L、A117V、V129M、G131V、Y145 Stop、D178N、V180I、T183A、F198S、E200K、

D202N、R208H、V210I、Q212P、Q217R，皆可造成家族性普粒子疾病。例如若第102個密碼子突變，由脯胺酸變成白胺酸，P102L會引起GSS症，此為CJD遺傳性版本發病後仍可存活很久。1970年代發現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，主因第200個密碼子突變，由麩胺醯酸變成離胺酸，因此E200K會引起利比亞籍猶太人的典型CJD。如果第178個密碼子突變，由天門冬胺酸變成天門冬胺，D178N會引起典型CJD；除非同時也將第129個密碼子由valine突變成methionine，V129M才可能引起致命家族性失眠症，持續失眠數月而亡，源於掌控睡眠中樞的丘腦被啃食。吾輩可預估不同普粒子疾病與症狀可能是腦部不同部位被啃食所致。若108-121的密碼子突變，將使普粒子形狀容易變化，更容易在早期帶來致命效應，若兩條普粒子基因的第129個密碼子分別為valine與methionine，會比兩個皆為valine或兩個皆為methionine的人更能抵抗普粒子疾病，研究認為新類型者幾乎都為甲硫胺酸合子基因型；醫源型者亦以甲硫胺酸合子基因型佔多數。

2.實驗診斷

類澱粉斑塊在CJD 10%的病例可見到，使用PrPsc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。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。目前欲分辨PrPc與PrPsc並不容易，瑞士Zurich大學附設醫院提出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。德國Max Planck Institute與Göttingen大學研究團隊發明螢光光譜鏡檢法，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。新類型庫賈氏病於H & E及PAS染色下，明顯可見大量的kuru-type類澱粉樣斑周圍有空泡，海綿樣病變最主要出現在基底核，視丘的星狀膠質細胞顯著增多，免疫細胞化學反應可見大量普粒子蛋白沉積物，包括在大腦及小腦皮質(特別是分子層)細胞周圍可見明顯的沉積物。

3. 治療方式

目前對於普粒子疾病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，或延長病人的發病時間為主。近來發現，血漿溶解素可和普粒子結合，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、Quinacrine等藥劑是抑制PrPsc形成，另外polyamines為防止蛋白質X之結合，而蛋白酶抑制劑為抑制PrPsc引發CJD之凋亡。

4. 器械或物品的消毒

異常的普粒子蛋白質不易變性，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。

就庫賈氏症致病原的消毒而言，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。較有效的消滅致病原方法為(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 N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板，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，在以清水充分清洗。(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，而固定後於福馬林中另外的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。

結論

實驗證明除非使用非常高劑量的普粒子蛋白，否則純粹經食物使猴子感染人類的普粒子蛋白，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非常低。證據顯示從羊與牛萃取所得到的普粒子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。不過儘管國外研究如此詳細，其結果不一定適用於台灣，例如美國人不吃內臟，因此被感染機會很低，進口牛內臟，其感染率可能以數十倍的數量增加。美國人不吃，韓國人也拒絕吃，世界各國沒人敢吃，卻要臺灣人吃，是不合理的。另外政府執行進口牛肉的抽檢是不對的，各位仔細想一想，一種疾病帶原率只有億分之一，是不可用抽檢的，只能每一隻牛或每一塊肉都做檢驗，政府辦得到嗎！

參考資料

1. <http://tw.myblog.yahoo.com/jw!914TKY.FFRkTHXViaccZxg--/article?mid=1450>
2. Matt Ridley著。蔡承志、許優優譯：23對染色體。商周出版社。2000：362-4。
3. D.T.Max著。潘震澤、楊宗宏譯：蛋白質殺手。天下文化出版社。2009年。
4. 理查羅德斯著。汪仲、張定綺譯：致命的盛宴。時報出版社。1998：16-18。
5. Prusiner SB：Genetics of prions. Annual review of genetics 1997; 31: 139-75.
6. 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。