

普利子疾病——庫賈氏病：一病例報告及文獻回顧

黃學謙 *鍾作謙

苗栗市大千綜合醫院 內科 *神經科

摘 要

我國目前人口有兩千三百萬人，其中有超過一百六十萬人為六十五歲以上老人，意味著我國已邁入高齡化國家。老年人的生理機能及心智功能漸漸退化是老化的特性。如果一個老人在短期間內發生急速失智，並伴有一些難以解釋的神經學臨床表現，如步態蹣跚、不自主運動、肌躍症等，在排除了腦血管病變、感染以及代謝異常的可能性後，有必要去思考是否得了普利子疾病 (prion disease)。雖然此病的發生機率只有百萬分之一，相當罕見，但是為了達到早期診斷，早期處理的目的，身為內科醫師有必要對此疾病做進一步的了解。

關鍵詞：失智症 (Dementia)

肌躍症 (Myoclonus)

普利子疾病 (Prion disease)

庫賈氏病 (Creutzfeldt - Jakob Disease, CJD)

搔羊形普利子蛋白 (Scrapie prion protein, PrPSC)

病史

一位 73 歲女性病人，在過去病史有高血壓、胃潰瘍並無規則治療，也無濫用成藥或偏方的習慣。最近兩個月，家人發現其語言表達能力日趨遲鈍以及走路逐漸困難。在 2001 年 6 月初時常發生步伐不穩而跌倒的狀況。曾被帶往某地區醫院治療，但是沒有明確硬腦膜下出血或腦中風的診斷。經保守治療回家後，患者不但沒有好轉甚至進一步惡化至無法起床，大小便失禁，反應遲緩，說話不成句，人時地認知混淆錯亂等，於是家屬帶她來本院就診。

患者住院時，神經理學檢查發現意識呈現木僵 (stupor)，神情漠然木訥及身軀僵直不動，對疼痛有皺眉反應，但痛肢並無退縮 (withdrawal) 現象。頸部及軀幹略有僵硬但沒有 Kernig's 及 Brudzinski's 之腦膜刺激反應。神經學檢查僅可測瞳孔大小並得知對光反應正常。其餘腦神經檢查由於患者不能配合而無法逐一評估。運動系統檢查發現有明顯上運動神經元徵象如肌張力 (muscle tone)

上升，深層肌腱反射 (Deep Tendon Reflex) 增加，兩側 Babinski 癱均為正反應。同時在四肢、腹部及臉部肌肉，呈一陣陣自發性 (spontaneous) 或刺激性 (stimulation) 的肌躍症 (myoclonus)。

住院時實驗室檢查包括血液中血球，生化及尿液，排泄物皆無特殊發現。內分泌方面甲狀腺功能正常，可體松分泌亦呈正常晝夜生理起伏變化，維生素 B12 及葉酸亦在正常值範圍內。VDRL 和 TPHA 血液檢查無特殊發現。腦脊髓液抽取的檢查結果如下：初壓力為 150mmH₂O、終壓力為 130mmH₂O，腦脊髓液為白色

透明狀，白血球 1 顆而紅血球 47 顆，葡萄糖的含量則為 96mg/ dl 比血清葡萄糖值為：107mg/dl，並無偏低情形，同時並沒有發現疱疹病毒抗體或培養出其他如結核菌或黴菌陽性菌株體。病人曾做過心電圖和心臟超音波檢查，但一樣沒有異常的發現。腦波方面呈現平緩慢波背景，同時有一陣陣的週期性尖波 (Periodic sharp waves) 情形 (圖一：腦波圖 - 廣泛性週期性尖波庫賈氏病的特徵之一。)。腦核磁共振檢查方面除發現廣泛性腦萎縮外在兩側基底核及左視丘於 T2W 影像方面有增強的訊號 (圖二：腦核磁共振檢查方面除發現廣泛萎縮外，在兩側基底核及左視丘於 T2W 影像方面有增強的訊號。)

鑑別診斷

以病患的臨床表現及病程，加上正常血液檢驗結果和異常影像學發現，在鑑別診斷上排除了腦血管疾病中因多發性腦梗塞導致的多發性梗塞性痴呆症 (multiple infarct dementia)，或退化疾病中的正常腦壓水腦症 (Normal pressure hydrocephalus) 或頭部外傷中的慢性硬腦膜下出血。此外也排除了腦膜炎，腦炎及腦瘤或先天性畸形等腦器質性的病變。至於在新陳代謝、內分泌及電解質方面均在正常值範圍。由此可知，此病人以急速失智，步伐失調 4 及加上其不定時出現肌躍症，以及腦波圖廣泛性週期性尖波的情形。在排除了上述常見之失智病因後，於臨床上已符合極可能庫賈氏病 (Probable CJD) 的診斷標準 5,6。詢問其家族史中過去至少上下兩代並無此類似情形，至此散發性庫賈氏病 (Sporadic CJD) 得以診斷。

討論

早期的庫賈氏病診斷主要是從病史以及神經學檢查而得臨床診斷，但往往缺乏足夠的客觀證據，所以 CJD 的確定性診斷 (Definite Diagnosis) 在早期都是從患者死後對大腦作病理解剖才得以下結論。隨著對此病的深入了解，各種對 CJD 的疾病診斷標準也逐一出現。第一套診斷標準在 1979 年由 Masters 英國學者提出

表一：賈庫氏病 (CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE) 的診斷基準^{5,6}

CJD 種類	Masters' 準則	French 準則	European 準則
確定性	進行性失智症含至少一個臨床症狀，其神經病理學上可確定見到海綿樣腦病變組織。	神經病理學的診斷以及/或者免疫細胞化學染色法，來確定搔癢型蛋白質，西方點墨法陽性以及/或者搔癢型相關纖維構造。	神經病理學上的診斷以及/或者免疫細胞化學染色法，確定搔癢型蛋白質，西方點墨法陽性，以及/或者搔癢型相關纖維構造。

極可能	神經病理學尚未確定同時具有如確定性診斷的臨床症狀。	進行性失智症與典型腦波表現，至少四個臨床表現之其中兩個。	進行性失智症與典型腦波表現，至少四個臨床表現之其中兩個。
可能	病史未有過去失智症的紀錄，並有 1.少於三年之肌躍症 2.家庭史至少含一個成員，具有可傳染之確定性或可能庫賈氏症 3.至少兩個臨床表現症狀並以及早期神經病變。	進行性失智症，至少含有四個臨床症狀之三個，未有腦波或不典型腦波之表現。	進行性失智症，至少含有四個臨床症狀之三個，未有腦波或不典型腦波之表現。
臨床症狀	肌躍症 錐體症狀 象徵性腦波變化 小腦表現症狀 錐體外症狀	肌躍症 小腦表現症狀 錐體或錐體外症狀 視覺表現症狀 運動失能啞音 (Akinetic Mutism)	肌躍症 視覺或小腦表現症狀 錐體或錐體外症狀 運動失能啞音 (Akinetic Mutism)

整理自參考資料⁵

，隨後法國也根據這一套診斷標準推出了 French Criteria⁶。後來歐洲聯盟 (Europe Union) 也於 1993 至 1995 年參考了前兩套標準而推動了一套目前公認的標準。目前我國衛生署對庫賈氏病所用的診斷標準 1 就是參考歐盟這一套來訂定的。

爲了對散發性 CJD 作進一步的了解，英美德日學者攜手合作利用各種先進儀器和技術來做確定性診斷 (Definite diagnosis)。

表二：確定性庫賈氏病的診斷技術

技術	所需條件	診斷基準
臨床上的表現症狀，包括了腦波圖上的發現。	臨床上診斷	可能庫賈氏病
	形態學上的診斷	
光學顯微鏡	大腦組織	確定性
免疫組織化學染色法	大腦組織	確定性
組織點墨法	大腦組織	確定性

	其他技術	
西方點墨法	活大腦組織	確定性
Prp ^{sc} 基因	血液組織	確定性
動物實驗	大腦組織	確定性
普利子棒粒	活大腦組織	確定性
大腦脊髓液	CSF	未知

整理自參考資料 6

為現今建議的技術和方法⁵。目前 CJD 的診斷標準可分為三種：確定性病例、極可能病例和可能病例 1，^{5,6,7}。後兩者的診斷是建立在病史以及腦波圖發現⁵。而確定性庫賈氏病 (Definite CJD) 的診斷標準是相當嚴謹的，它包括了神經病理學上的診斷乃至於分子生物學免疫螢光染色法的技術診斷⁵。

爲了要把搔羊形普利子蛋白質找出來，醫學界使用了各種技術，包括了使用免疫螢光染色法，蛋白質電泳或甚至在電子顯微鏡中去嘗試尋找普利子棒粒 (Prion rods)^{6,7}。腦脊髓液中的 Protein 14-3-3 曾被報導爲對庫賈氏病有極高的診斷率而曾盛極一時^{9,12}。但是由於它的偽陽率也頗高，如阿茲海默症 (Alzheimer disease)，血管性老年痴呆症 (vascular dementia) 和某些腦部感染疾病 (病毒感染性腦炎)，癌症腦部轉移等也會出現陽性反應，經過了學者們不斷的研究後目前的結論是對有急速失智的患者 protein 14-3-3 陽性才具有診斷的意義⁹。

在高倍顯微鏡 (Hematoxylin Eosin) 染色下，庫賈氏病患者的腦部組織呈現海綿樣變化 (Spongiform change)：即神經元消失 (neuronal loss)，星狀細胞增生 (gliosis) 以及可見到許許多多的類澱粉斑塊 (amyloid plaque)。散發性庫賈氏病 (Sporadic CJD) 約有 10% 患者腦組織可見類澱粉斑塊。但此種斑塊在庫魯病 (Kuru) 患者卻常見到。此外，它在一些家族性庫賈氏病 (Familial type CJD) 和新變異型庫賈氏病 (New variant Creutzfeldt-Jakob Disease) 患者腦組織也可見到類似變化⁷。追究腦部產生海綿樣變化的原因，是在於變異型搔羊形普利子蛋白 (Scrapie prion protein, PrP^{Sc}) [不管是來自於感染或突變] 在接觸到人類本來就存有正常的細胞形普利子蛋白 (PrP^C) 時，前者會將後者的胺基酸排列結構產生轉化作用 (即 Alpha helix conformation → Beta sheet conformation，且兩者是同類異構物「 isomer」)。轉化後的 Beta sheet Conformation 普利子即所謂的搔羊形普利子 (PrP^{Sc})。轉化後的搔羊形普利子最後會堆積在溶解體 (lysosome) 中。溶解體最後會被撐破而釋放出內含的溶解酵素進而造成細胞自身溶解 (autolysis)。細胞在死後在腦中會留下空洞，而搔羊形普利子 (PrP^{Sc}) 就趁細胞死亡時因不受酵素的影響，繼而去攻擊鄰近的腦細胞²。

普利子疾病個論

庫賈氏病是普利子 (Prion) 疾病其中之一。普利子 (Prion) 這個名字，實際上是 Proteinaceous Infectious Particle - 傳染性蛋白性微粒的名稱縮寫²。它是由一位舊金山加州大學醫學院的教授普魯席勒 (Prusiner) [1995 年諾貝爾醫學獎得主] 於 1982 年草創出來的名詞。在此之前，醫學生物界一致認爲造成人畜腦部海綿樣腦病變 (Spongiform encephalopathy) 的物質爲一變種慢性病毒 (Slow Virus)。這種

普利子疾病在 Prusiner 提出新的觀念並獲得證實後始為大眾所接受，並把此種蛋白質稱為搔羊型普利子蛋白 (Scrapie prion protein, PrPSC)。

由於醫學進步，目前在人類所發現到普利子疾病，已經由過去的四種增加為五種，這些疾病由於其蛋白質的結構不同而有著不同的臨床表現，然而它們在神經病理學上卻有著相同的變化，皆會形成不可逆的海綿樣腦病變：

一、庫魯病 (Kuru) 在 1950 年代曾經在新幾內亞島名噪一時。患者具有行動困難，並慢慢有明顯的小腦共濟 (coordination) 失調，最終無法行動或因意向性震顫 (intention tremor) 而無法有效發揮細膩肢體動作。末期時會有痴呆出現，且患者多在數月至二年內死亡。Kuru 患者與庫賈氏病及古氏曼症候群不同，其製造 prion 蛋白 (PrP) 的基因並無發生任何突變。著名的美國小兒科醫師 Gajdusek 花了四十年的時間循絲馬跡，鏗而不捨下終於發現此病的傳染是源自高山居民食用人腦的習俗所致。自政府全面禁止此陋習後已無病例出現，而 Gajdusek 也因研究此病而於 1970 代得到諾貝爾醫學獎。

二、古氏曼症候群 (Gerstmann-Straussler Syndrome, GSS) 為染色體顯性家族性遺傳疾病。發生率為每年每千萬人口有 1-10 病例。病人皆有家族史，發病年齡平均為 43-48 歲，發病後平均壽命為五年。患者的臨床特徵為進行性小腦功能失調，嚴重者有共濟失調，眼球震顫、發音困難，痴呆只發生在末期患者，甚至不會發生。基因學方面患者的 PRNP 基因皆有突變產生。其中一重要之突變在第 102 個 codon 亮胺酸 (leucine) 取代脯胺酸 (proline) 導致臨床上發病。

三、致命性家族性失眠症 (Fatal Familial Insomnia, FFI) 亦為染色體顯性家族性遺傳疾病，好發於中年人，發病後多在一年內死亡。其臨床特點為頑固性的失眠及自主神經系統功能障礙，少數患有痴呆。基因學方面患者在 PRNP 基因第 178 個 codon 有突變。

四、庫賈氏病 (Creutzfeldt Jakob disease, CJD)：主要可分為散佈型 (Sporadic type) 以及家族型 (Familial type) 兩種。前者為目前人類最常見的普利子疾病。CJD 中有約 85% 屬於此病，發生機率為百萬分之一，典型發生年齡為 60 歲左右。此疾病可以細分為三期：第一期：大多以神經性，如明顯的小腦或視覺功能異常或是精神性如注意力無法集中、記憶力衰退等行為異常來表現。第二期：精神症狀更明顯，且出現肌躍症、運動失能 (Akinesia)、發音困難等。第三期：患者有啞音 (mutism)，身體僵直及呈現對刺激無反應狀態。肌躍症仍會不定時出現，並且有大小便失禁情形。最後，可因自主神經系統障礙而出現突發性低血壓或呼吸抑制而致死。至於家族型 (Familial type) 庫賈氏病則與遺傳基因有關，它與病人第廿對染色體基因突變有密切關係。此外，有一小部份病人是屬於醫源性如使用一些藥物 (如萃取自腦部含 PrPSC 的荷爾蒙) 或是手術移植的置入物 (如角膜或是硬腦膜) 受感染所導致。此病的典型臨床症狀為急速失智變成痴呆，並伴隨有協調感變化，發病後可以存活半年甚至 10 年以上皆有病例報告。醫源性庫賈氏病各有不同的潛伏期，症狀及基因感受性，此等差別可能與患者的感染途徑有關²。家族型 (Familial type) 和醫源性庫賈氏病共佔了約 15% 的發生率⁵

五、新變異型庫賈氏病 (new variant Creutzfeldt-Jakob Disease, nvCJD) ---- 具有遺傳性質且臨床上有異於典型庫賈氏病的臨床症狀。其好發年齡多介於十多歲至五十歲之間。幾乎每個患者都在早期時有精神方面疾病，且大部份以憂鬱症為

主¹²。神經學檢查方面如不自主運動以及失調步態在病程中皆可見到，特別是在末期時。此外，運動失能啞音 (akinetetic mutism) 在末期病程中也可見，至於在腦波方面，臨床上不一定有典型庫賈氏病的週期性尖波 (Periodic sharp waves) 情形。影像學方面，視丘處少數具有高度強化訊號 (T2W)¹²。值的一提的是幾乎沒有一個病例在臨床上符合極可能庫賈氏病 (Probable CJD) 的標準。基因學方面目前發現在人類第二十對染色體第 129 個 codon 表現異常。新變異型庫賈氏病 (new variant Creutzfeldt-Jakob Disease) 患者在 codon 129 皆為 methionine 之 homozygote，此基因的多形性 (polymorphism) 影響到疾病感受性，病程及病理變化。但這不是突變，只是正常的基因多形性⁷。病例報告方面最著名的例子莫過於英國在 1996 年爆發的十個案例，並在神經病理學方面顯示出此病和牛隻受感染之狂牛病 - BSE (Bovine Spongiform Encephalopathy) 有相似的變化。但由於目前尚無任何具體證明其感染模式，已成為醫學界熱門研究課題。

結論

普利子疾病實際上早在兩百多年前早已為人所注意，只是那時候發生在英國的羊群身上，故早有 Scrapie disease (羊搔癢病) 這個名詞^{1,2,3}。後來在十九世紀中期，新幾內亞的高山居民相繼出現庫魯病才引起了世人的注意。由於此病在當時無法用傳統的微生物學感染模式圓滿解釋，因而困擾了醫學界達數十年之久，一直到了普魯席勒於 1982 年發表新的普利子學說，總算是解開了這個謎。由於目前尚無任何藥物對此病具有實際療效，發病者經確定診斷後必走向死亡之路。1996 年 4 月英國 Lancet 雜誌首次發表新變異型庫賈氏病 (new variant CJD, nvCJD) 十例，並指出可能與食用含搔羊型普利子蛋白之牛肉 (Bovine Spongiform Encephalopathy - BSE) 有關，已造成了各國對此疾病的重視¹²。在亞洲方面日本於 2001 年 9 月在千葉縣也爆發了狂牛病，這是亞洲首例的狂牛病，所幸到目前為止並無任何人類病例報告，但此種病例已令人談牛色變。我國於 1996 年 9 月成立「行政院衛生署庫賈氏病詢問委員會」以提供相關疾病確認及監視工作，以期達到早期診斷以及防止擴散的目的。

參考資料

1. 行政院衛生署編印：庫賈氏病及人類傳播性海綿樣腦症 - 感染控制指引及病例通報手冊 1998.
2. 鄧樂明：人類蛋白性感染微粒疾病 當代醫學第二十四卷 第二期 63, 1997; 147-50.
3. 呂建榮：Prion 疾病當代醫學第二十六卷第四期 51, 1999; 312-5.
4. Liou HH, Jeng JS, Chang YC, et al. Is Ataxic Gait the Predominant Presenting Manifestation of Creutzfeldt-Jakob disease ? Experience of 14 Chinese cases from Taiwan. J Neurol Sci 1996; 140: 53-60.
5. Brandel J, Delasnerie N-L, Laplanche J-L, et al. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2000; 54: 1095-9.
6. Kretzchmar H, Ironside J, DeArmond S, et al. A Diagnostic Criteria For Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. Arch Neurol 1996; 53: 913-20.
7. Johnson R, Gibbs C. Creutzfeldt-Jakob Disease and Related Transmissible Spongiform Encephalopathies N Engl J Med 1998; 1231: 1994-2004.

8. Zerr I, Bodener M, Gefeller O, et al. Detection of 14-3-3 Protein in the Cerebrospinal Fluid Supports the Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease *Ann Neurol* 1998; 43: 32-40.
9. Hsich G, Kenney K, Gibbs J, et al. The 14-3-3 Brain Protein in Cerebrospinal Fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1996; 9; 924-30.
10. Steinhoff B, Racker S, Herrendorf G, et al. Accuracy and reliability of Periodic Sharp Wave Complexes in Creutzfeldt-Jakob Disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 162-6.
11. Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I, et al. MRI Imaging of Creutzfeldt-Jakob Disease. *Radiology* 1996; 199: 793-8.
12. Zeidler M, Stewart G, Barraclough C, et al. New Variant Creutzfeldt-Jakob disease : Neurological features and diagnostic tests. *Lancet* : 1997; 350: 903-7.

Prion Disease — Creutzfeldt-Jakob Disease: A Case Report and Review

Hock-Khiam Wong, and Chok-Chean Chong*

Department of Internal Medicine, Da Chien General Hospital

**Neurologist in Department of Internal medicine, Da Chien General Hospital*

Taiwan has a general population of 23 million with more than 1.6 million aging over 65 years-old. Mental and physiological retardation was noted over the aging process. If someone has unexplainable, acute onset of dementia associate with unpredictable neurological deficit such as ataxia, myoclonus, or akinesia, Creutzfeldt-Jakob Disease should be taken count into after excluding primary or secondary dementia such as vascular dementia, CNS infection, neoplasm, trauma and systemic metabolic problem. Hereby we present a 73 year-old female with the above clinical presentation. In order to have early diagnosis and early management towards Creutzfeldt-Jakob disease , it is necessary to know more about the Creutzfeldt-Jakob Disease. (*J Intern Med Taiwan* 2002;13: 43-48)