

散發型庫賈氏病及院內感染管制 —— 一病例報告

郭建峰 林雅如¹ 李聰明 劉昌邦 曾祥洸 林慧瓊

馬偕紀念醫院 感染科 ¹神經內科

摘 要

散發型庫賈氏病為一罕見的神經性退化性疾病，常見的臨床症狀有進行性失智，步態不穩，肌躍症等。本文報導一位七十二歲的女性，因血糖過高來住院，後來因意識漸漸變差，合併有全身痙攣的現象，才得知罹患此罕見的疾病。為此，我們還採取了一些特別的感染管制措施。在此我們回顧一些文獻，並提出關於此病的發生率、診斷，感染性、器械消毒及感染管制的討論，以提醒臨床醫師在診斷及後續處理上該注意的地方。

關鍵詞：散發型庫賈氏病 (Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease)
感染管制 (Infection control)
器械消毒 (Decontamination)

前言

庫賈氏病是一種罕見的神經退化性疾病，發生率約為每百萬人口1名，在大於60歲以上的族群中，發生率可達每百萬人口5名。此病在1920年代初期首先被提出，其臨床特徵為進行性的失智症及肌躍症 (progressive dementia and myoclonus)：然而，它也可以用運動失調、行為異常或失眠來表現。此病可分為四型：散發型、家族型、醫源型和新類型。在此我們提出一個住院後診斷出來的散發型庫賈氏病病例並探討其院內感染管制政策。

病例報告

病人是一位72歲女性，患有糖尿病、高血壓、陳舊性腦中風和高脂血症，有規則地在門診

追蹤治療，獨立生活且無特別的家族史，未接受過角膜移植或腦外科手術，亦未曾使用過腦下垂體製劑。在入院前一個月，病患開始有全身不適的症狀，此外還有幾次因步態不穩而跌坐地面的情況。因此病人被帶至我們醫院神經內科就診。

在神經科診間時，神經學理學檢查顯示左側下肢稍微無力 (muscle power 約4~4+)，左側肢體運動失調及反應較慢等現象。實驗室檢查結果為高血糖 (588 mg/dL) 及低血鈉 (126 mg/dL)。因上述原因，便收至內分泌科病房作近一步的治療。

入院後，病人的血糖和電解質獲得良好的控制，很快便恢復至正常值；腦部電腦斷層也沒有發現新的腦梗塞或出血的現象。然而，病人的意識狀態漸漸變差且有定向力缺失 (disorientation) 的現象，近期記憶也有受損 (impaired recent



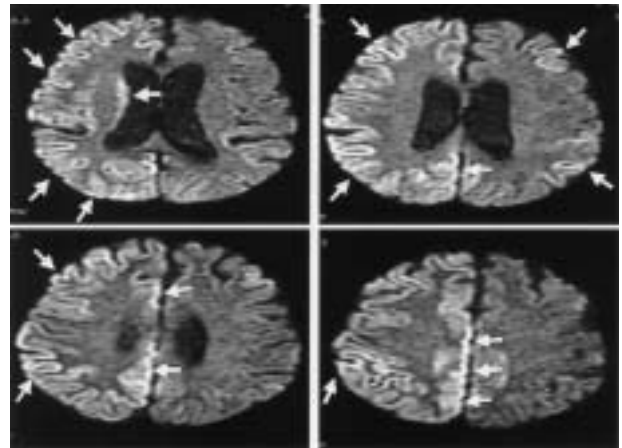
圖一上：第一次的腦波圖顯示散發性的慢波 (diffuse slow waves)

圖一下：第二次的腦波圖顯示典型的週期性短間距波 (periodic short interval epileptic discharge)

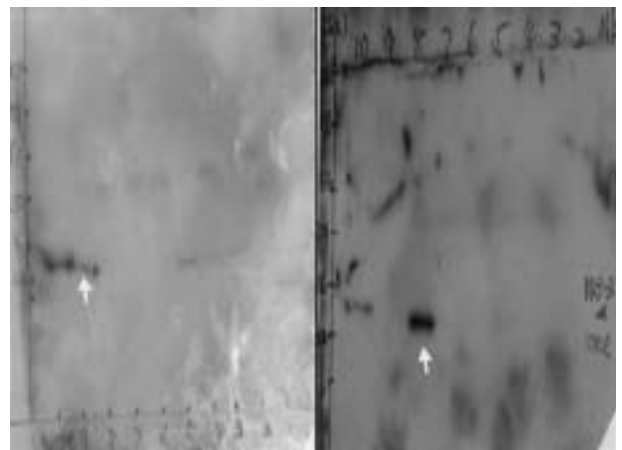
memory)，雖仍能下床行走但已明顯不穩，需人扶持且不愛說話。我們排腦波圖作進一步的檢查，腦波圖檢查顯示散發性的慢波 (diffuse slow waves) (圖一上)。

病人的意識狀態持續惡化，左側肢體漸漸乏力並有痙攣 (spasticity) 的現象出現，此時病人已無法站立。神經學檢查顯示意識模糊、構音困難、左側顏面神經麻痺及左側痙攣性偏癱 (spastic hemiplegia)。我們便安排腦部核磁共振掃描作進一步的檢查。

腦部核磁共振掃描並無異常的發現。此後病人變得毫無反應，並有兩側去大腦強直 (decorticate rigidity) 的現象。之後並發生全身性強直性陣攣性痙攣 (generalized tonic-clonic convulsion) 合併輕微發燒的現象。實驗室檢查顯示白血球增多合併左移 (WBC: 14.1 K/uI, neutrophil: 89.9%)，胸部X光無異常發現，小便檢查並無膿尿，腹部超音波並無肝膿瘍。我們作了腰椎穿刺，並抽血驗了甲狀腺功能，排除橋本氏腦病變 (Hashimoto's encephalopathy) 的可能。腦脊髓液檢查只顯示輕微的蛋白質上昇 (61 mg/dL, normal range 10~45 mg/dL)，其它並無異常，所有細菌培養的結果均為陰性。甲狀腺功能亦正常。之後，病人的意識呈現半昏迷狀態，且只對強烈的刺激有反應，並出現刺激性肌陣攣 (myoclonus)，於是我們再安排了一次腦波圖及腦部核磁共振



圖二：腦部核磁共振掃描顯示於擴散為主影像時 (Diffusion-weight image)，左右大腦半球的皮質及左側額葉、顳葉和頂葉有高強度訊號的現象 (high signal intensity)，即所謂的cortical ribbon sign。



圖三：14-3-3 蛋白質的測定是一種西方墨點法 (western blotting)，它是使用一種14-3-3蛋白質的多株抗體 (polyclonal antibody) 來作測試，唯有跟positive control比較後，類似或接近的才判斷為陽性結果。左圖lane 10為positive control, lane 9為此病患, lane 1到lane 8為其他病患；右圖lane 10為positive control, lane 9為negative control, lane 8為此病患, lane 2到lane 7為其他病患。兩次的14-3-3蛋白質測定，此病患均呈陽性反應。

掃描作檢查。

此次腦波圖檢查顯示典型的週期性短間距棘波 (periodic short interval epileptic discharge) (圖一下)，而腦部核磁共振掃描則顯示於擴散為主影像 (diffusion-weight image) 時，在右大腦半球的皮質及左側額葉、顳葉和頂葉有高訊號強度的

現象(high signal intensity)，即所謂的cortical ribbon sign (圖二)。我們再作了二次腰椎穿刺，將二次的腦脊髓液送某家醫學中心作14-3-3蛋白質的檢查，二次結果均為陽性(圖三)。抽血做基因診斷發現為MM type。於是診斷為散發性庫賈氏病，並經台灣神經學醫學會及衛生署庫賈氏症小組確定。

之後，病人因呼吸衰竭而接受插管及呼吸器治療。因病人家屬的態度並不積極，我們沒有再更進一步作氣切。後來因為住院天數太久，病人便轉到下游呼吸照護中心了。在臨床護理上，我們給予病人單獨的病室並採取採取血液隔離的措施；至於衣物和床單，我們由病人單獨使用，除非有血液或脊髓液的污染，否則一般清洗而已，但若有血液或脊髓液的污染，則予以焚化；至於病人的分泌物和排泄物，我們則先浸泡在1 N NaOH 水中，再沖入馬桶中；至於呼吸器管路，我們由病人單獨使用一套設備由病人全程使用，俟其轉院後便整套丟棄；至於呼吸器，在病人轉院後，我們先用漂白水全面擦拭，靜置一天後，再予以紫外線消毒；至於血壓計和聽診器，我們單獨準備一份於病室；在診斷確定之後我們並沒有排任何侵入性的檢查。

討論

散發型庫賈氏病是一種罕見的感染性蛋白(prion protein) 疾病¹。截至目前為止，確定診斷要靠死後腦組織的神經病理學檢查²。臨床上，可能病例(possible CJD) 需有進行性失智(病程小於兩年) 合併至少以下兩種症狀：刺激性肌陣攣(myoclonus)，視覺性運動失調或小腦性運動失調(visual or cerebellar ataxia)，錐體路徑或錐體外路徑功能異常(pyramidal or extrapyramidal dysfunction)，運動不能性瘖啞(akinetic mutism)³。在可能病例中，腦波圖顯示典型的短間距週期性棘波(periodic sharp wave complex) 或其腦脊髓液檢查顯示陽性的14-3-3蛋白質，則可定義為極可能病例(probable CJD)⁴。即使已經有多種腦脊髓液的生化分析(neuron-specific enolase, S100 protein) 可供參考⁵⁻⁶，依然只有14-3-3蛋白質被包含在散發型庫賈氏病的診斷標準內。最近有研究指

出，腦脊髓液中的tau蛋白質不僅較14-3-3蛋白質更具診斷上的敏感性，在臨床操作上也較容易，他們更發現在一些14-3-3蛋白質陰性的散發型庫賈氏病病人身上，可測得陽性的tau蛋白質⁷。

隨著神經影像學的進步，近期的臨床研究發現，DWI核磁共振掃描比T2W核磁共振掃描及典型的腦波圖變化及14-3-3蛋白質更能早期診斷，且可視DWI核磁共振掃描的變化以推測臨床症狀及病程的快慢⁸⁻⁹。常見的DWI核磁共振掃描表現為基底核或視丘的pulvinar nucleus有high signal intensity或cortical ribbon sign⁸。

在基因學診斷方面，根據prion protein基因的codon 129上methionine (M) 和valine (V) 的多型性(MM, MV, VV) 及protease-resistant prion protein的型態(type 1, type2)，可將散發性庫賈氏病分成6型(MM1, MM2, MV1, MV2, VV1, VV2)。其中，MM1及MV1為典型的散發性庫賈氏病，其餘則為較不典型的散發性庫賈氏病⁹。

依以上所述，此病人的臨床表現及腦波圖及DWI核磁共振掃描均屬相當典型的散發性庫賈氏病個案。

庫賈氏症的確定診斷需腦組織的病理檢查看到皮質層空泡狀的變化或偵測到PrP (prion protein) 免疫化學反應²。WHO並不建議對活著的病人作腦切片來確定診斷⁸。近來有研究顯示，在活著的病人身上，可以用較不具侵入性的嗅黏膜切片(olfactory mucosa biopsy) 來作早期診斷¹²⁻¹³。

就人體組織的感染性而言，腦、脊髓、眼是具有高感染性的；腦脊髓液、腎臟、肝臟、肺臟、淋巴結、脾臟、胎盤是具有低感染力的；至於脂肪組織、腎上腺、心肌、小腸、週邊神經、前列腺、骨骼肌、睪丸、甲狀腺、眼淚、鼻黏膜、唾液腺、汗液、精子、尿液、糞便、乳腺、牙齦組織等則被認為不具感染性；血液成份是否為感染源仍有爭議¹⁴。

全球至今已有超過250個以上的庫賈氏症個案是經由醫源性的途徑而感染。這些個案都是發生於使用庫賈氏症污染的腦下垂體製劑、接受角膜移植、接受硬腦膜移植或是使用庫賈氏症污染的神經外科器械¹⁵。至於輸血是否會傳染庫賈氏

症，至今仍未有定論¹⁴。不過最近有學者發現，PrP 物質可經由血行路徑由腦散播到腸胃道，而推論血液具有潛在的傳染力；他們還強調不能忽視糞便傳染的可能性¹⁶。

在器械或材料的使用上，WHO 建議儘可能使用可拋棄式的，並予以焚毀，這樣最能保證沒有殘存感染的危險性。若不可能，則須體認，一般的消毒方法不論是物理性的或是化學性的，對 PrP 物質皆無效。所以像酒精消毒、福馬林消毒、乾熱消毒、煮沸消毒、離子消毒、冷凍與乾凍、有機清潔劑、離子放射、微波照射或UV 紫外線照射等都是無效的。對於不同的器械，有效的消毒方法是不同的，如果是耐熱性的器械，可使用如下的消毒方法：(一) 浸泡在1N NaOH 中，在121 °C 的重力高壓蒸汽鍋加熱30 分鐘；清潔乾淨，用水沖洗，再做一次例行的消毒。(二) 浸泡在1N NaOH 或20000 ppm 的NaOCl 中1 個小時，再將器械移到水中，在121 °C 的重力高壓蒸汽鍋加熱60 分鐘；清潔乾淨後，再做例行的消毒。(三) 浸泡在1N NaOH 或20000 ppm 的NaOCl 中1 個小時；用水沖洗後，再移至未加蓋的盤子上，於121 °C 重力高壓蒸汽鍋或134 °C porous load 高壓蒸汽鍋消毒1 個小時；清潔乾淨後，再做例行的消毒。(四) 浸泡在NaOH，並在一般大氣壓下煮沸10 分鐘；清潔乾淨，用水沖洗，再做一次例行的消毒。(五) 在室溫下浸泡NaOCl 或NaOH 1 個小時；清潔乾淨，用水沖洗，再做一次例行的消毒。(六) 134 °C 的高壓蒸汽鍋加熱18 分鐘。如果是不耐熱的器械，則可將之浸泡於2N NaOH 或未稀釋的NaOCl 中至少1 個小時，之後擦乾，再以清水沖洗。至於乾的物品，若可負荷NaOH 或NaOCl 處理時，可事先浸泡之，之後再以至少大於121 °C 的porous load 高壓蒸汽鍋消毒1 個小時；若乾的物品無法負荷NaOH 或NaOCl 處理時，可置於134 °C porous load 高壓蒸汽鍋消毒1 個小時¹⁷。然而，有學者指出，上述的處理方法還是會造成器械的損毀。一般而言，一些較不昂貴的一般器械最容易受侵蝕；鍍金的器械和一些器械銲接的地方容易被NaOCl 所侵蝕；浸泡在NaOH 中會導至器械褪色。至於是否有更好或更合適的消毒方法，

學者並未提及¹⁸。

在病人照顧上，一般原則如下：有可能與病人接觸的人需了解庫賈氏病病患的血液或脊髓液可能是有感染力的；除非有特殊的需要，否則病人並不需被隔離；一般不具侵入性的臨床檢查可以照常進行；床單、衣物、筷子、刀叉、碗盤、杯子、餵食管 (feeding tube)、抽吸管 (suction tube) 等，除非有接觸到血液或脊髓液，否則一般處理即可；刀片與牙刷絕對要個人使用；可以將照顧庫賈氏病病患該注意的事項做成小海報貼在病患房門或該注意的地方，以提醒有可能與病患接觸的人¹⁹。

嚴格的感染管制對危險的降低是必要的。若懷疑一位病人為散發型庫賈氏病而需做腰椎穿刺時，我們建議，即使已經過上述完備的消毒步驟，此套的穿刺器械以後均應為此病人專用；若此套穿刺器械已後再用不到此病人身上，在完善的消毒後儘可能予以拋棄；若臨床上，病人需進行較具侵入性的檢查，儘可能地使用可拋棄式的器械；若無法使用拋棄式的器械，儘可能地將病人排在每天的最後一位，才有較充裕的時間來做器械的消毒與清潔¹⁷。

結論

這個病例告訴我們，對於進行性失智合併一些神經症狀的病人，若原因不明，庫賈氏病是必須列入鑑別診斷的。另一方面，我們也想藉此提醒大家，因prion protein 對一般消毒方法非常有抗性，所以在器械消毒及感染管制上，庫賈氏病是有其特殊性的。

參考文獻

1. Prusiner SB, Hsiao KK. Human prion diseases. *Ann Neurol* 1994; 35: 385-95.
2. Budka H, Aguzzi A, Brown P, et al. Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (prion diseases). *Brain Pathol* 1995; 5: 459-66.
3. Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 1979; 5: 177-88.
4. Poser S, Mollhauer B, Krauss A, et al. How to improve the clin-

- ical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 1999; 12: 2345-51.
5. Zerr I, Bodemer M, Racker S, et al. Cerebrospinal fluid concentration of neuron-specific enolase in diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1995; 345: 1609-10.
 6. Otto M, Stein H, Szudra A, et al. S-100 protein concentration in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 1997; 244: 566-70.
 7. Otto M, Wiltfang J, Ceppek L, et al. Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2002; 58: 192-7.
 8. Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004; 63: 443-9.
 9. Parchi P, Giese A, Capellari S, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999; 46: 224-33.
 10. Zeilder M, Green A. Advanced in diagnosing Creutzfeldt-Jakob disease with MRI and CSF 14-3-3 protein analysis. *Neurology* 2004; 63: 410-1.
 11. World Health Organization. Global surveillance, diagnosis and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies: Report of A WHO Consultation. February 9-11, 1998. Geneva, Switzerland. Available at: [Http://www.who.int/emc](http://www.who.int/emc).
 12. Zanusso G, Ferrari S, Cardone F, et al. Detection of pathologic prion protein in the olfactory epithelium in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 711-9.
 13. Tabaton M, Monaco S, Cordone MP, et al. Prion deposition in olfactory biopsy of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2004; 55: 294-6.
 14. Ricketts MN, Cashman NR, Stratton EE, ElSaadany S. Is Creutzfeldt-Jakob disease transmitted in blood. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 155-63.
 15. Centers for Disease Control and Prevention. Questions and answers regarding Creutzfeldt-Jakob disease infection-control practices. Available at: http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/cjd/cjd_inf_ctrl_qa.htm.
 16. Radebold K, Chernyak M, Martin D, Manuelidis L. Blood borne transit of CJD from brain to gut at early stages of infection. *BMC Infect Dis* 2001; 1: 20.
 17. World Health Organization. WHO/CDS/CSR/APH/2000.3 WHO infection control guidelines for transmissible spongiform encephalopathies. Report of A WHO Consultation. March 23-6, 1999. Geneva, Switzerland. Available at: [Http://www.who.int/emc](http://www.who.int/emc).
 18. Brown SA, Merritt K, Woods TO, Busick DN. Effects on instruments of the World Health Organization-recommended protocols for decontamination after possible exposure to transmissible spongiform encephalopathy-contaminated tissue. *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater* 2004, in press.
 19. Fishman M, Fort GG, Mikolich DJ. Handling of surgical instruments in a presymptomatic familial carrier of Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Infect Control* 2002; 30: 303-6.

Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease and Infection Control – A Case Report

**Chen-Feng Kuo, Ya-Ru Lin¹, Chung-Ming Lee,
Chang-Pan Liu, Xiang-Guang Zeng, and Hwee-Kheng Lin**

*Division of Infectious Disease, ¹Division of Neurology,
Mackay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan, ROC*

Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) is a rare neurodegenerative disease. Its clinical symptoms includes rapidly progressive dementia, gait disturbance, and myoclonous etc. We report a 72-year-old woman admitting due to hyperglycemia. Later, evaluation of progressive loss of consciousness and deterioration of mentality with myoclonus and generalized convulsion led to the discovery of such a rare disease. We reviewed the literature and discussed the incidence, diagnosis, infectivity, decontamination and infection control of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). The clinician should pay attention to it and know how to deal with after it was diagnosed. (J Intern Med Taiwan 2005; 16: 42-47)