

動物海綿狀腦病

Transmissible Spongiform Encephalopathies in Animals

劉振軒¹ 李進成^{2,3,4} 李奇柵¹

1. 國立台灣大學獸醫學系暨獸醫學研究所
2. 新光吳火獅紀念醫院病理檢驗科
3. 台北醫學大學病理學科
4. 輔仁大學醫學院病理學科

海綿狀腦病係指一種發生於人類及動物，以侵犯中樞神經系統，出現神經組織空泡化為主的退行性致死性疾病。昔日歸類為慢性病毒感染（slow virus infection）或非傳統性病毒感染（nonconventional virus infection），目前病因以 Prusiner 提出的傳染性蛋白質-普里昂（prion）最為人所接受。析言之，這種疾病有下列共同的臨床及病理特徵：（一）引起行為、知覺、心智改變及四肢不協調的退行性致死性神經系統疾病；（二）組織病理學出現非炎症性神經元及神經氈（neuropil）出現空泡變性，神經元消失，神經膠質細胞增生（gliosis）及類澱粉癥（amyloid plaques）；（三）潛伏期由幾個月到數十年；（四）病原普里昂具傳染性，可以以人工接種或基因突變傳至後代。而目前所知罹患動物與人的疾病如表一。以下就動物部分的海綿狀腦病按出現的年代分述如下：

表一：人類及動物海綿狀腦病（**Transmissible spongiform encephalopathies**）

動物	人
綿羊搔癢症（Scrapie）1700s	庫賈氏病（Creutzfeldt-Jakob disease, CJD）1921
傳播性貂腦病（Transmissible mink encephalopathy, TME）1947	Gerstamann-Sträussler-Scheinker disease（GSSD）1936
鹿慢性消耗病（Chronic wasting disease, CWD）1967	庫魯病（Kuru）1957
牛海綿狀腦病（Bovine spongiform encephalopathy, BSE）1986	致死性家族性失眠症（Fatal familial insomnia, FFI）1986
野生動物海綿狀腦病（Zoo spongiform encephalopathy）1988	新變型庫賈氏病（New variant of CJD, nv CJD）1994
貓海綿狀腦病（Feline spongiform encephalopathy）1990	

綿羊搔癢症 (Scrapie)

疾病特性

一、定義：搔癢症 (scrapie) 是一種綿羊及山羊慢性退行性神經疾病，有臨床症狀的羊很少小於兩歲，大部分在三到五歲。在罹患動物產生劇癢、衰弱、共濟失調、麻痺及死亡，顯微鏡下呈亞急性海綿狀腦病 (spongiform encephalopathy) 之特徵性病變。

二、病因：過去稱本病是一種慢性病毒 (slow virus) 或非傳統性病毒 (nonconventional virus) 所引起。1979 年美國的 Prusiner 及 Hadiw 提出 'prion' 即蛋白質性傳染顆粒 (proteinaceous infectious particles)，可能是搔癢病的原因。這些 prions 也被認為是三種動物類似疾病—搔癢病 (scrapie)、傳染性貂腦病 (transmissible mink encephalopathy) 及鹿與麋鹿慢性消耗病 (chronic wasting disease of deer and elk)，及三種人類類似疾病—庫魯病 (Kuru)、克魯茲費爾德-雅各病 (Creutzfeldt-Jakob disease; CJD) 及 Gerstmann-Straussler syndrome 的病因。所有的這些疾病均感染中樞神經系統，都有很長的潛伏期及最終致命的結果。這些 prions 非常小，並不含核酸 (nucleic acid)，對放射線有抵抗力，可以耐過 115 30 分鐘或煮沸 36 小時。對化學藥品有強的抵抗力，可以通過病毒用的濾過器，且在 0.35% 福馬林中可以耐過至少三個月。

三、病史：本病存在歐洲至少已有 200 年歷史，最初由西班牙的美利奴綿羊 (Merinos) 傳入英國。1962 年 Stamp 發現在蘇格蘭著名的蘇格蘭品種綿羊，每年都有二至三個類似病例出現。感染嚴重的種羊場，感染率甚至高達 40%。本病可能在 1951 年傳到澳洲的薩福克綿羊 (Suffolk)，1953 年散佈到紐西蘭。

臨床症狀

一、臨床特徵：大部分病例病程為六週到六個月。疾病初期症狀是潛伏的。感染的綿羊變得易受刺激，頭頸部有輕微顫抖。特徵性症狀是劇癢，常常開始在臀部。某些病例，動物因劇癢而無法正常吃睡。神經症狀可能由安靜突然受驚後而開始。羊毛乾燥、又開且易斷裂，導致身體失去大區域羊毛，其他區域可能因磨擦過度而露出皮膚。抽筋偶而發現。當強迫小跑，常可見前肢有奇特的伸展過度 (hypermetria)，有時後肢有奔馬狀動作。在二至六個月漸進性神經疾病惡化，會伴有消瘦、虛弱及運動失調 (ataxia)，而患羊全身衰弱後不久即死亡。

二、潛伏期：一般平均五個月到五年，大部分在兩年。

病理變化

一、肉眼病理：一般無特徵性肉眼解剖病變，偶而可見小腦縮小。

二、組織病理：病變需藉助光學顯微鏡並且侷限於中樞神經系統。病變包括灰質部小空泡化、神經元變性及星形細胞肥厚 (astrocytic hypertrophy)，尤其對稱性分佈在腦幹及脊髓的神經元。沒有炎症細胞浸潤，也沒有與病原相關的免疫反應

發生。在患羊腦，似類澱粉（amyloid）的細纖維稱為與搔癢症相關的細纖維（scrapie-associated fibrils; SAF），SAF 主要的蛋白質是 sialoglycoprotein (prion protein, PrP27-30)，其密碼為宿主單一基因所控制，而這個基因的調控被認為是決定小白鼠實驗感染潛伏期的長短，也可能決定綿羊的敏感性，prion 蛋白質可以出現在神經元、神經膠質細胞、腦膜及其他非神經組織細胞。

診斷

- 一、臨床診斷：由臨床症狀及畜群病史可以懷疑本病。
- 二、實驗室診斷：
 - (一) 顯微鏡觀察中樞神經系統病變，需注意某些神經核的神經元空泡化，在某些品種是與搔癢病無關。
 - (二) 製備SAF並使用負染色法，置於電子顯微鏡觀察，SAF含有兩條(有時四條)纏在一起的細絲，每一條直徑大小介於4~6nm，這些細絲不是正常存在於神經組織的細纖維，而是十分相似於類澱粉(amyloid)的細絲。
 - (三) 使用西方墨點法分析prion protein。

流行病學

- 一、地理分佈：本病發生在英國、愛爾蘭、幾個歐洲國家、美國、加拿大、印度及日本。
- 二、傳播：本病可以由各種途徑透過各種組織而傳染。腦內接種潛伏期最短，將感染動物的腦、脾、淋巴結及腦脊髓液接種綿羊、山羊與小白鼠，可以感染成功。胎盤富含傳染原，可能與胎液一起散佈在羊場並傳給仔羊，實驗觀察指出母羊的鼻腔與咽喉分泌物可能帶有病原。儘早由污染場移出仔羊，可以降低本病的發生率。由於潛伏期長且宿主並不產生傳統的免疫反應，因此益增流行病學調查的困難。
- 三、宿主：本病主要感染綿羊，較少在山羊，實驗感染可以在小白鼠產生病變。研究人員注意到宿主的背景基因，其重要性在於對搔癢病的敏感性決定於單一顯性基因。

預防與控制

- 一、撲殺感染羊隻並監控曾與病羊接觸之羊隻 42 個月。
- 二、疑似本病應儘速向各地區動物防疫機關報告。

公共衛生

未有證據本病會對人類健康有影響。

傳播性貂腦病 (Transmissible mink encephalopathy, TME)

傳播性貂腦病 (TME) 最初於1947年發生在美國威斯康新州及明尼蘇達州，隨後散佈於飼養貂的幾個國家，包括美國本土、加拿大、芬蘭、俄國和前東德。然而，TME 爆發是罕見，最近發生美國的案例是在在1985年。幾次爆發的案例，由流行病學來研判，都與攝食被綿羊搔癢症prion污染的肉有關。但是1985年發生於威斯康新州的 Stetsonville 的案例卻與餵食綿羊肉毫無關連，因此來源是否與餵食牛海綿狀腦病病牛肉或其他來源則尚待釐清。為了進一步調查藉食物媒介 TME的潛在來源，貂顱內接種源自於英國及北美感染綿羊搔癢症的腦研磨劑，發現接種貂對美國撒能種羊 (suffolk sheep) 的腦研磨劑顱內接種最敏感，但是經口餵食卻不會發病。更進一步實驗，證實TME可以傳給牛之後，這些牛腦研磨劑又可以成功地由顱內或口接種，分別經四個月及七個月潛伏期後發病。說明 TSEs 能夠在牛與貂之間有效地傳播。

臨床症狀：潛伏期估計為 7-12 個月。最初患畜表現行為改變，包括增加攻擊性、知覺過敏、睏倦，進而演變成四肢不協調，偶而震顫或繞圈，並且強迫咬自己或其它物體，終至昏迷死亡。死亡前約有一週到幾個月症狀發作。

組織病理學：以廣泛性神經氈空泡變性，神經元變性及膠質細胞增生為特徵。病變分佈以大腦皮質部，尤其前葉及corpus striatum、丘腦及下視丘，而較少發生在中腦、腦橋及延髓。空泡變性通常在小腦及脊髓較不明顯。相對於 CWD， prion 較少在神經以外組織出現。然而，低濃度的prion曾經在脾、腸管及腸系膜淋巴結中被偵測到。

預防方式與 FSE 類似，即絕不可使用源自於牛或羊的肉或骨粉當作填加飼料於貂食物中。如此，可以預期 TME 將逐漸減少。

鹿慢性消耗病 (Chronic wasting disease, CWD)

病因—病原：

鹿慢性消耗性疾病 (chronic wasting disease; CWD) 俗稱狂鹿症，是一種在鹿科動物 (鹿及麋鹿) 腦組織出現海綿狀病變的疾病，亦是屬於傳播性海綿狀腦病 (transmissible spongiform encephalopathies; TSEs) 的一種。所有的 TSEs 疾病的病原被認為是 prion。Prion 是 proteinaceous infectious particle 的簡稱，和所有已知的致病因子最大的不同是：prion 不含任何遺傳物質，只是單純的蛋白質。在腦中不會引起疾病的 prion 稱作 cellular prion-related protein (PrP^c) 是一種正常的膜蛋白，主要分佈於神經系統及淋巴組織，prion 的功能尚不清楚。會引起鹿 CWD 疾病者為 PrP^{CWD}，這二種蛋白最主要的不同為：PrP^c 主要是 α helix 結構，PrP^{CWD} 主要為 β sheet 結構，而 PrP^{CWD} 對蛋白酶有抗性亦稱為 protease-resistant forms (PrP^{res})。和一般蛋白質不同的是，PrP 具有自行改變結構的能力 (PrP^c \rightarrow PrP^{res})，並且具有複製的能力，目前對於其改變機制仍不了解。在人類 PrP^{res} 的增加可能和 PrP 基因突變有關；在動物，先天性及家族遺傳的情況尚未

了解。這些 prion 對放射線有抵抗力，可以耐過 115 30 分鐘或煮沸 36 小時。對化學藥品有強的抵抗力，可通過過濾病毒用的濾過器，且在 0.35%福馬林中可以耐過至少三個月。高溫、鹼化作用以及醛也都不容易破壞它。目前引起慢性消耗性病的 PrP^{CWD} 其起源還未知。

病史及分佈

目前無法確定 CWD 的起源為何。臨床上，首例發現於 1967 年的南科羅拉多野生動物研究機構，一隻豢養的 mule deer 出現消耗性症候群，但此機構的鹿隻來源複雜，有的是來自其他的野生動物園，有的是野外飼養的。直至 1978 年經由腦的病理組織切片檢查才被確認為傳播性海綿腦病的一種。不久，在懷俄明州內豢養的鹿也有病例報告。接下來的幾年，美國和加拿大的野生動物園陸續被鑑定出有 CWD。1981 年，確認科羅拉多州野生鹿群中有 CWD 的存在，另外懷俄明州野生的麋鹿及鹿也分別在 1985 及 1990 被確診罹患 CWD。監測及流行病學的研究認為 CWD 存在野生鹿群已達二十多年之久，甚至更久。1996 年，確認飼養鹿隻的農場有 CWD 的存在，隨後美國及加拿大陸續有疫病報告。

現在美國的南達科塔州、內布拉斯州、科羅拉多州、堪薩斯州、俄克拉荷馬州、蒙大拿州、威斯康辛州、懷俄明州、新墨西哥州，及加拿大的薩克斯其萬省、亞伯達省皆屬於 CWD 的疫區。

CWD 流行病學研究重點分為野生的鹿群和豢養的鹿群二方面，此二者在地理上的重疊性並不高。患有 CWD 的野生鹿隻其地理分佈較拘限，但豢養的鹿因商業貿易的需要，很容易將 CWD 經人為方式轉運到別的區域造成 CWD 的傳播。故應特別注意檢疫和防疫，像第一個發生在加拿大的病例及最近發生在韓國的病例，皆為境外移入的鹿隻。

宿主

目前所知，自然感染 CWD 的鹿科有以下三種：黑尾鹿 (mule deer)、白尾鹿 (white-tailed deer) 及落磯山麋鹿 (Rocky Mountain elk)。

至於其他曾和病鹿接觸過的動物；如山羊及牛等家畜，目前都未曾發病。也許這一類的病原有跨越種別的限制 (cross-species resistance)。但是實驗證實，以腦內接種 CWD 病原至貂、猴及山羊等動物體內，卻會使動物發病。

雖然沒有充分的證據證明 CWD 的病原會傳染到人，但 CWD 的潛伏期很長，食用鹿肉與麋肉要經過很長的一段歲月才會致病，死於此種傳染的惡疾，很可能被歸類為不明原因，很少人會連想到與狂鹿症有密切的直接關係。所以目前不排除會侵害人體。

臨床症狀

受感染的鹿約 3~5 歲，好發於成年動物。最明顯的臨床症狀即是體重持續減輕及行為改變，如：與其他動物的互動增加或減少、行為重覆、在畜欄內來回踱

步、沉鬱、面無表情、嗜睡但易被喚醒、頭耳低垂、流涎、多渴多尿、共濟失調、後肢麻痺、頭振顫、食道擴張，有時可見過度興奮並暈厥。雖然持續進食，但進食量減少，體重逐漸減輕、衰弱，最後終至死亡。

在養的鹿，有些發病鹿隻並無以上明顯的臨床症狀，卻常發現有吸入性肺炎，推測和流涎造成吞嚥錯誤有關。若此病鹿未做腦部病理組織切片，則很容易造成誤診。

平均而言 CWD 的潛伏期約 22 個月，範圍由 18~30 個月都有。至於加拿大 CFIA (Canadian Food Inspection Agency)，則建議將鹿隻潛伏期直接視為 36 個月。

病理變化

臨床上生化血檢值雖會出現改變，但不具有診斷價值。在養的鹿身上可發現尿比重變低 (1.002-1.010)，證明其尿濃縮功能降低，造成多渴的症狀。肉眼病變也不具特異性，多呈現營養狀態差及衰弱的情況。有時可見吸入性肺炎伴隨纖維性胸膜炎，在有多渴症狀的病鹿中其瘤胃內可發現含過多的液體，有時可見混有氣泡、泥砂及碎石。

組織病變主要為典型傳播性海綿腦病病變，最主要的病變為腦海綿狀病變 (spongiform change)。在所有發病鹿隻，其病變位置皆可見於脊髓背部的副交感迷走神經核、視丘、下視丘、嗅球及皮質處。大腦、部份視丘及小腦顯現出不同程度的海綿狀空泡，而在大腦皮質、海馬腳及基底核，其病灶較輕微。除海綿狀空泡病變外亦可見星狀神經膠質細胞增殖 (astrocytic gliosis) 和微小神經膠質細胞活化 (macrophage-microglial activation)、神經細胞死亡及類澱粉沉著 (amyloid plaques)，但無炎症細胞反應。

類澱粉的纖維稱為與綿羊相關的纖維 (scrapie-associated fibrils; SAF)，SAF 主要的蛋白質為 sialoglycoprotein (prion protein)。類澱粉樣癥痕的觀察可使用鍍銀染色及剛果紅染色。

診斷

活體的檢驗套組仍在開發階段。目前 CWD 的確診仍是以死後的組織病理切片 (腦組織海綿狀) 及免疫組織化學染色染出堆積的 PrP^{CWD} 為依據 (扁桃腺及咽喉後淋巴結)。也可用其他方法來做更進一步的確診，如利用負染色電子顯微鏡技術來觀察 SAF 或是用西方點墨法來檢測腦中的 PrP^{CWD}。

傳播及流行病學

CWD 的起源及傳播方式仍是一團謎，並不像牛海綿狀腦病是因餵飼肉骨粉所引起。目前在人類養及野生的鹿隻都有被感染的病例出現。CWD 的病原，經免疫組織化學染色可在許多淋巴組織內發現，包括消化道、扁桃腺及腸繫膜間淋巴結，而這些分佈被認為和排放病原有關，其病原分佈的位置和綿羊搔癢症相似。當鹿群的密度提高，其盛行率也跟著提高，一般認為動物與動物間的水平傳

播是主要的方式，藉由唾液、尿液及糞便污染食用水及飼料。雖然經由母體胎盤的垂直傳播有可能發生，但在流行病學的考量上，因病例數少，其相對重要性就顯得較輕微。現在認為 CWD 致病機制及起因可能和綿羊搔癢症類似。而水平的傳播及被強抵抗力 prion 病原污染的環境（如牧草）是造成 CWD 長期存在的主要原因。

治療及控制

目前對發病的鹿隻並無治療的方法。由於 CWD 具有：(1) 長潛伏期；(2) 無特異性的臨床症狀；(3) 缺乏可靠的活體檢測方法；(4) 極強抵抗力的病原；(5) 對其傳播機制的不了解，試圖控制 CWD 並不是一件簡單的事。

目前美國及加拿大的管理方式主要為：(1) 確實的檢疫；(2) 病畜的撲殺；(3) 長時間的監控野生和豢養的鹿隻；(4) 避免疫區動物的移動及輸送；(5) 宣導及教育民眾，藉此來防止病情的擴大。

公共衛生

目前為止還沒有人類疾病和 CWD 所相關的報告。但是同為傳播性海綿腦病的牛海綿狀腦病和人類的新型庫賈氏症，被認為有相關，因此對於本病亦應警惕。

牛海綿狀腦病（Bovine Spongiform Encephalopathy；BSE）

病因及宿主

牛海綿狀腦病及其他相關傳染性腦病（羊搔癢病及傳染性貂腦病），其病原目前認為是一種非傳統性的病毒，比病毒顆粒小，且不具核酸的蛋白質性感染顆粒（prion）。雖然牛海綿狀腦病病原來源及分子生物特性尚未被清楚了解，但是由流行病學分析指出，英國目前的牛海綿狀腦病乃是由於病原介入並循環於牛的飼料中所致。尤其是病原透過化製肉骨粉引入，並維持在牛隻食物鏈中。影響病原進入及散佈因子包括：降低化製溫度、化製時減少使用碳氫溶劑及在牛飼料中增加使用動物性來源蛋白質。

牛海綿狀腦病於英國首先發生，乳牛及肉牛均有病例發生，並無品種上的差異，可發生在 2 月到 15 歲齡牛隻。因為添加蛋白質的量與型式（乳牛較高）及上市年齡（肉牛較低）等飼養管理的因素，大部分疾病發生於乳牛。目前，以牛海綿狀腦病病原直接接種試驗，已成功於小白鼠、綿羊、山羊，及豬造成感染；口服接種於小白鼠，亦告成功。至於犬、貓、家禽、雪貂及非人類靈長類的實驗感染，仍在進行中。

在英國發生牛海綿狀腦病的同時，有五種舊世紀羚羊（antelopes）及 22 隻家貓亦被診斷出罹患一種新型海綿狀腦病。它們彼此之間的相關性並不清楚，但是在英國大眾的反應認為他們是非常相近的現象。

傳播方式及地理分布

由流行病學分析指出，本病可以藉由餵食含牛海綿狀腦病病原而引起。但是並不清楚本病是源自於牛或其他來源（例如不同品種間經由食物鏈或其他機轉傳播）。經母畜的垂直傳染曾被報告，但量太少不致造成流行。無症狀的帶原者於畜群間感染的情況及以組織和分泌物（唾液、尿液、糞便、精液及胎盤）內的病原進行實驗感染，則尚未有結論。牛海綿狀腦病顯然不會經由牛隻接觸、空氣或中間媒介物傳播。

牛海綿狀腦病首先在 1986 年於英國被報告，本病流行區域在英國，愛爾蘭則較少感染。輸出到福克蘭島及阿曼（Oman）的牛隻亦曾被診斷出本病。另外於瑞士、法國及土耳其本地產牛隻也曾發生過牛海綿狀腦病，是否這些國家的牛亦曾經餵食來自英國的肉骨粉，正在調查中。目前日本及美國均有病例報告。

潛伏期

因為無法得知動物何時感染，所以牛海綿狀腦病在野外感染的潛伏期並不知道。由其他海綿狀腦病研究得知，自然感染主要發生在幼年動物。流行病學分析指出，大部分牛出現臨床疾病在 3.5 歲到 5 歲，因此推測平均潛伏期大約是同樣時候。

致病機轉

牛海綿狀腦病的病理機轉目前正在研究中，但是由於潛伏期長，短期內可能不易有結果。經口感染假說與對羊搔癢病的研究，相信最初感染出現在扁桃腺、咽後淋巴結（retropharyngeal lymph nodes）及胃腸道淋巴組織。經由這些組織，病原再散播到其他淋巴組織，並於侵入中樞神經系統之前，進行複製或增幅。一旦侵入中樞神經系統，病原透過尚未明瞭的作用，導致神經元失去功用及細胞的死亡。神經元的變性造成失去正常活力，然後行為與運動障礙出現。

臨床症狀

臨床疾病可發生在 22 月到 15 歲齡牛隻。症狀在流行地區非常穩定，最初被發現的症狀是不安並且不願意通過走道而進入泌乳室，接著觸覺及聽覺過分敏銳，輕微共濟失調，保定時踢腿，對其他的動物及保定人員有攻擊性行為及表現恐懼感。症狀持續演變、惡化及增重變差、呻吟、流涎、微癢、磨牙及聽覺受刺激後呈現過度反應。嚴重的共濟失調導致動作過度及跌倒、狂怒、行為不可預測，和死亡前躺臥。由於死亡是牛海綿狀腦病不可避免的結局，因此建議在發病早期即應採取安樂死。

肉眼病變

一般而言，本病幾乎無肉眼病變，如果有只是一些動物身體狀況較差。偶爾

在小腦或其他腦的外側可見海綿狀變化。

組織病變

主要的組織病理變化，在間腦（diencephalon）及腦幹（brain stem）的神經池（neuropil）中的神經元出現圓形或卵圓形的空泡，稱之為海綿狀變性（spongiform degeneration）。大腦皮質部一般並不會被侵犯。細胞質內空泡可能出現在迷走神經背核（dorsal nucleus of the vagus）、前庭核（vestibular nuclei）及紅核（red nucleus）的神經元，然而這些變化並非牛海綿狀腦病的特徵，它可能出現在正常牛的腦組織，尤其年老的牛。重點在於評估鏡下空泡的位置與程度，並非只評估空泡而已。

可能出現輕微到嚴重的神經膠細胞增生（gliosis），同時細胞質內可能堆積 ceroid-lipofuscin 色素顆粒。以電子顯微鏡檢查生化方法處理過的腦組織，可以看見類似於羊搔癢病相關細纖維（scrapie-associated fibrils；SAF）。

診斷

一、病史與臨床檢查

從病史，可以觀察出本病的蛛絲馬跡，疾病早期的症狀並不明顯，故需由與動物熟稔的畜主密切且仔細的觀察，以提早發現。

在疾病末期，動物的行為與過度敏感化情形較不明顯，但仍可見動物有神經質、恐懼、踢人等行為的改變，有時動物在倒臥前會有神經症狀及驚慌的情形。但若有數頭牛同時發病、急性發病但缺乏行為、運動和過度敏感的改變或只有其中的一種改變，並不認為是本病的發生。

臨床症狀並非特異性，對沒有經驗的獸醫師，單一病例的診斷仍會有困難。目前並無臨床診斷的試劑可以應用。

二、一般性臨床檢查

主要是身體狀況變差、瘤胃收縮力與容量的降低，其它除了肛溫上升（大於 39^o）、心跳速率降低（44~60 次/分鐘）與加州乳房炎檢測（CMT）陽性之外，並無較特殊的發現。

由於牛海綿狀腦病是種慢性的進行性疾病，會影響神經細胞的完整性，故可干擾調整心血管運動的迷走神經等，而使心跳速率減緩；另可見動物瘤胃收縮頻率正常，但收縮強度及容量減低，故食慾正常，但因採食量減少而使身體狀況不佳或失重。

三、特殊檢查

主要是集中在行為評估；對碰觸、聲音或光的敏感性；運動障礙的觀察。

（一）行為評估

與動物熟悉的人員易在動物的原有環境及日常行為中觀察出異常，先在距離動物五公尺或動物無法察覺的地方觀察，然後接近動物再觀察行為改變情形。可

見大多數動物有行為障礙、感覺運動興奮性的增加，另外有部分可見恐慌、憂懼、神經質、不安、攻擊性增加、磨牙、流涎、舔舐鼻鏡、上唇外翻等症狀。

(二) 敏感度評估

感染動物對碰觸最敏感、其次是聲音與光線的影響。以手或筆碰觸頭頸可見甩頭、流涎、磨牙或舔舐鼻鏡等動作。拍掌聲、閃光燈或暗室開燈，會引起動物跳躍、受驚、與繫留或躺臥時的掙扎逃脫動作。以掃把碰觸後肢會導致動物踢人動作。

(三) 頭頸檢查

感染動物頭頸部位對碰觸的反應較胸腰處敏感，可採取從動物旁邊靠近的姿勢，以筆尖接觸頸、頭、前肢及鼻鏡，正常牛無反應，但感染牛會有甩頭、張嘴與懼怕的表情。

(四) 聲音

對聲音的過度敏感可算是牛海綿狀腦病的特徵，其發生比例可達 82%，可以掌聲、大力關門聲或敲打金屬物的聲音來測試，一般需重覆四次，正常牛對聲音可能只有輕微反應，或只對第一次有反應，而感染牛會有痙攣、懼怕、脫逃等動作。

(五) 光反應

在暗室中的突然光照反應下，重覆測試四次，罹病牛會有痙攣性等類似聲音刺激的反應動作出現，而正常牛可能只對第一次光照有反應。若找不到暗室，可以站在牛隻前面以閃光燈照射，也是重覆四次，BSE 感染牛會有一再的驚嚇、害怕動作，若沒有動作出現，也不能排除沒有 BSE 的感染。

(六) 掃把檢測

觀察中發現有約 25% 的牛海綿狀腦病的感染牛，會在清掃床面或後肢球節接觸到器具時，出現踢腿動作，故建議可採用掃把或其餘物品碰觸後肢球節，同樣重覆四次，觀察並記錄踢腿情形。

(七) 運動評估

運動障礙也是牛海綿狀腦病的重要臨床特徵，但症狀輕微，常常不易區分因蹄葉炎引起的全面跛足與共濟失調間的差別。牛海綿狀腦病病例的運動障礙發生率可達 92%，其中共濟失調佔了 91%，而全面性問題與純粹後肢問題各佔 68% 與 32%，少見站立困難與跌倒症狀。觀察共濟失調、動作不平衡時，最好是在牧場或畜欄內將牛鬆綁有助於偵查。

將牛隻牽出門口時，若須經過凹溝，則罹病牛會出現害怕、猶豫或拒絕跨過凹溝或通過門口；若使力拉牛，則會出現跳過凹溝而非踏過或跨過的動作；在通過地上的畫線處也會有類似情況。在戶外帶牛前進、後退時可見動作不平衡、共濟失調、前肢及後肢有大跨步的情形。

牛海綿狀腦病發生早期，可在強迫牛隻轉變方向時，見到共濟失調的情況；病程進展後，症狀更明顯，後肢會出現擺動與搖晃，不易維持動作平衡、倒臥；末期可見站立困難與不能。

(八) 常見的神經障礙除了上述各項外，通常會一起出現行為、過度敏感及運動的障礙，而不是只出現二者之一的障礙現象。

四、實驗室診斷

確診野外病例必需藉助腦組織的病理切片檢查。有時候上述檢查也需要配合電子顯微鏡檢查，是否出現羊搔癢病相關纖維（scrapie-associated fibrils；SAF）或西方點漬（Western blot）免疫組織化學染色檢查是否存在抗蛋白 蛋白質（protease-resistant protein；PrP）。然而由於這些檢查的花費與繁雜性，阻礙了廣泛性的應用。本病病原目前並無法在試管內被成功的繼代。

血液、尿液及腦脊液檢查並無法對本病進行直接的診斷，但有助於鑑別診斷，如低鎂血症與酮血症的臨床症狀與牛海綿狀腦病的相似，另外可排除腦炎的炎症反應。

五、鑑別診斷

牛海綿狀腦病的症狀沒有一種是特異性的。鑑別診斷包括狂犬病、低鎂血症、酮血症、尿毒、中樞神經系統異常（膿瘍、外傷、寄生蟲感染，或腫瘤）、腎或肝腦病（renal or hepatic encephalopathy）、礦物質重金屬或植物中毒及李斯特菌症。

預後

牛海綿狀腦病是一種致命性疾病，支持療法沒有幫助。

預防及控制

牛海綿狀腦病主要認為是由於食入帶感染原的肉骨粉而散佈。在英國已經禁止將特定牛的內臟及化製產品餵食所有家畜。希望這項禁令可以清除感染來源，減少流行的嚴重性，然後希望在本世紀末讓本病消失。具有臨床症狀的患牛必須在安樂死後加以焚燬。其他可能來源或保病原動物，仍然在推測中，因此沒有適當的措施可資應用。

目前並不了解對牛海綿狀腦病的自然或後天性免疫，而分子與生化特性的研究也尚待澄清，因此發展疫苗或預防治療仍是問題。

重要限制：應嚴禁由疫區輸入活牛及牛的副產品。

公共衛生

流行病學分析顯示牛海綿狀腦病可能與人類的新型庫賈氏病有關，許多陸續的研究結果將有助於解決人們所關心的問題。

野生動物海綿狀腦病（Zoo spongiform encephalopathy）

就在 BSE 發生的 1980 年代，有 15 種其他的動物亦被發現罹患海綿狀腦病，3 倍於已知自然感染 TSE 動物種類的數目。包括七種牛科動物，四種貓科動物，和四種靈長類動物，主要分佈在英國，少數在法國的動物園中。發病的時間，與 BSE 地理關係、流行病的探討及實驗的證據顯示，可能與食入牛源性蛋白質填充物或與感染 prion 的動物接觸有關。以 TSE 感染的 kudu, nyala 或家貓腦研磨劑接種小白鼠，發現其組織學病變與潛伏期，類似於 BES 病材接種於小白鼠。此外，由實驗接種 BSE 於鼠、FSE 及實驗接種 BSE 於恆猴的蛋白質酵素-抗性普里昂 PrPres，其生化性狀支持這些病原與 BSE 病原同樣是起源於一種新的 TES 的假說。

雖然是大批動物園動物種類暴露於遭 BSE 污染的肉和骨粉的飼料中，但是僅有少數動物發病。這些死於 TSE 的野生反芻動物，包括 greater kudu, 伊蘭大羚羊 (eland), nyala, 好望角大羚羊 (gemsbok), 阿拉伯大羚羊 (Arabian oryx), 短彎刀角大羚羊 (scimitar-horned oryx) 和北美野牛 (bison)，所有這些動物都是屬於牛科類動物的成員。除了 greater kudu 外，多數是吃了反芻動物來源的肉和骨粉。而由流行病學的研究，kudu 可能最初已食入遭 BSE 污染的食物，然後以類似感染 scrapie 及 CWD 的方式，水平維持感染於 kudu 動物之間。

發生海綿狀腦病的貓科野生動物可能與吃入遭 BSE 感染的牛肉食物有關。被診斷的動物種類，包括飼養在英國動物園的印度豹 (cheetah)、美洲山獅 (puma)、豹貓 (ocelot)、和老虎。

非人類靈長類海綿狀腦病，1990 年代在法國發生於一個動物園的狐猴 (lemurs) 和獼猴短尾猴 (rhesus macaque) 及三個飼養靈長類的場所。靈長類的食物包括可能已遭 BSE 污染的英國牛肉。事實上，以 BSE 病材實驗感染狐猴，其腦部病變與自然感染的狐猴極為類似。此外，以免疫組織化學染色自然和實驗的病例非常相似，而且 PrP^{res} 出現在扁桃腺、培耶氏斑 (Peyer's patches)、淋巴結和脾臟。

Table 1 Zoo animals diagnosed with transmissible spongiform encephalopathy between 1985 and 1998^{1,3-5}

Species	Number affected
Greater kudu (<i>Tragelaphus strepsiceros</i>)	6
Eland (<i>Taurotragus oryx</i>)	5
Gemsbok (<i>Oryx gazella</i>)	1
Nyala (<i>Tragelaphus angasi</i>)	1
Arabian oryx (<i>Oryx leucoryx</i>)	1
Scimitar-horned oryx (<i>Oryx dammah</i>)	1
Bison (<i>Bison bison</i>)	1
Cheetah (<i>Acinonyx jubatus</i>)	7
Puma (<i>Felis concolor</i>)	3
Ocelot (<i>Felis pardalis</i>)	2
Tiger (<i>Panthera tigris</i>)	1
Mayotte brown lemur (<i>Eulemur fulvus mayottensis</i>)	2
White fronted brown lemur (<i>Eulemur fulvus albifrons</i>)	1
Mongoose lemur (<i>Eulemur mongoz</i>)	1
Rhesus macaque (<i>Macaca mulatta</i>)	1



貓海綿狀腦病 (Feline spongiform encephalopathy)

貓海綿狀腦病首先在 1990 年於英國發生，目前有 87 個病例，大部分發生在英國，少部分在挪威、北愛爾蘭及列支敦斯登 (Liechtenstein) 被診斷。所有患貓都是大於 2 歲。臨床上，貓最初出現行為變化 (更膽怯或更具攻擊性)，接著四肢不協調，測距過度及對聲音和觸覺超感覺。組織病理學，在腦及脊髓的神經氈出現空泡變性及神經膠質細胞增殖，尤其在丘腦的內膝狀核 (medial geniculate nucleus) 及基底核 (basal nuclei) 最為嚴重。在 1990 年開始禁止寵物食品中含有牛的脾和中樞神經系統後，只有一個病例可以追溯到是在禁令下達之前即已感染的。