

台灣地區腦膜炎奈瑟氏雙球菌引起流行性腦脊髓膜炎的臨床觀察

林永崇¹ 葉國明¹ 羅美惠² 彭銘業¹ 吳俊昇¹ 張峰義^{1*}

感染暨熱帶醫學科¹ 內科部

院內感染管制委員會²

三軍總醫院 國防醫學院

台北 台灣

簡略題目: 台灣地區流行性腦脊髓膜炎的臨床觀察

主要負責人: 張峰義

感染暨熱帶醫學科

住址: 台北市汀州路三段八號

電話: (02) 2367-1118

傳真: (02) 2364-9025

E-mail: fychang@ndmcl.ndmctsg.edu.tw

摘要

腦膜炎奈瑟氏雙球菌引起的流行性腦脊髓膜炎在西方國家是一常見的細菌性腦膜炎致病菌。在臺灣地區每年大約只有 10 例左右的確定病例報告，國內目前尚未有臨床症狀觀察，病程及治療結果分析，因此我們回溯性分析本院診斷的病例，以供國內醫師參考。近十年內，在三軍總醫院有 119 個確定細菌性腦膜炎之住院病例，其中確定診斷為腦膜炎奈瑟氏雙球菌引起的病例為八例(7%)，其中七例為軍人，年紀平均 21 歲，而且兩例為同一營區的群突發，另外一例為 1 歲小孩。病人的臨床症狀皆為發燒，意識改變，頸部僵硬及出現呼吸道和上腸胃道症狀，皮膚出現出血點只有 37.5%。約有 75%的病患出現白血球過多。腦脊髓液檢查，腦壓皆大於 240 毫米水柱，白血球平均 3800/cumm (範圍 88 至 16000/cumm)，腦脊髓液葡萄糖平均 20 mg/dL(範圍 2 至 50 mg/dL)，蛋白質 514 mg/dL(範圍 92 至 1115 mg/dL)，所有的腦脊髓液培養皆為腦膜炎奈瑟氏雙球菌。腦膜炎奈瑟氏雙球菌抗原的敏感性為 62.5%(5/8)。所有菌株皆對盤尼西林具感受性。病人接受藥物治療後，意識狀況平均 1.8 天內恢復，發燒平均 5 天內退燒。死亡率為 12.5%(1/8)。

關鍵詞: 腦膜炎奈瑟氏雙球菌 *Neisseria meningitidis*

流行性腦脊髓膜炎 meningococcal meningitis

腦脊髓液 cerebrospinal fluid

前言

腦膜炎奈瑟氏雙球菌引起的疾病早已在 1805 年被 Vieusseux 報導出來，近百年來，儘管該細菌對抗生素有很好的感受性，但腦膜炎奈瑟氏雙球菌引起的死亡率仍然在北美小孩死亡率中佔前十名¹。在北美有人報導，正常人帶菌者的比例，在非流行區範圍由 5 至 30%，但在流行區則可以高達到 100%²。口咽部是腦膜炎奈瑟氏雙球菌菌落的儲存庫，容易在人群中爆發流行，主要因為此菌可以經由噴沫式傳播，藉由空氣而感染³。流行性腦脊髓膜炎流行的季節，主要是春天二至四月份。在西方國家有甚高的發生率，例如美國在 1950 年前每十萬人有 15 個案例，挪威更高達每十萬人有 37.4 個案例⁴。由於流行病學，細菌學及疫苗預防醫學研究的進步，以使發生率有明顯的下降，如美國在 1978 年每十萬人只有 0.55 個案例發生¹。腦膜炎奈瑟氏雙球菌引起的流行性腦脊髓膜炎好發於學校，軍隊，生活擁擠環境。在台灣流行性腦脊髓膜炎是法定傳染病，每年確定的案例不多；目前尚無有關流行性腦脊髓膜炎的臨床觀察及研究，所以我們回溯性的分析本院近十年流行性腦脊髓膜炎病例所造成的臨床症狀，治療變化及預後。

材料與方法

材料

本研究為一回溯性臨床觀察研究，由三軍總醫院的資訊中心和臨床細菌組的細菌登錄冊及院內感控通報資料中，列出近十年(1989~1999)所有腦膜炎及腦炎的案例，作病例內容的分析。由腦脊髓液培養出腦膜炎奈瑟氏雙球菌的案例，定義為確定診斷案例。而其他致病菌的案例則排除。確定診斷的案例做年齡、性別、症狀、理學檢查、血液及生化檢查、腰椎穿刺腦脊髓液的分析(包括腦壓、血球計數、生化、細菌性抗原檢查及細菌培養)，而臨床觀察方面則著重於治療效果，於抗生素使用後病患的退燒時間，意識狀況的恢復情形，治療的時間長短及病例的死亡率和併發症。

方法

腦膜炎奈瑟氏雙球菌的培養

細菌以革蘭氏染色為革蘭氏陰性雙球菌，則取菌種接種於巧克力瓊脂(chocolate agar)，血液瓊脂(blood agar)，nutrient slant 培養基，置於 35°C 二氧化碳溫箱中培養 24-48 小時及另一巧克力瓊脂放入 25°C 溫箱中培養 24-48 小時。如果菌落在巧克力瓊脂(35°C)成長，在巧克力瓊脂(25°C) 及 nutrient slant(35°C)不成長，則懷疑是腦膜炎奈瑟氏雙球菌。再做糖發酵試驗(sugar fermentation test) 包括胱氨酸-胰蛋白酶瓊脂-葡萄糖(cystine trypticase agar-dextrose)，胱氨酸-胰蛋白酶瓊脂-果糖(CTA-maltose)，胱氨酸-胰蛋白酶瓊脂-蔗糖(CTA-

sucrose)，胱氨酸-胰蛋白酶瓊脂-乳糖(CTA-lactose)。變色成黃色為陽性反應，紅色為陰性反應。其中以果糖陽性反應，葡萄糖，蔗糖及乳糖為陰性反應，則確定為腦膜炎奈瑟氏雙球菌。而在藥物感受性試驗，則在巧克力瓊脂上貼 penicillin， ciprofloxacin， ceftriaxone 等紙錠後，置入 35°C 二氧化碳溫箱培養 24 小時，腦膜炎奈瑟氏雙球菌的感受性及抗藥性定義為紙錠的抑菌環 penicillin $\geq 47\text{mm}$ 為感受性， $\leq 26\text{mm}$ 為抗藥性; ciprofloxacin $\geq 36\text{mm}$ 為感受性， $\leq 27\text{mm}$ 為抗藥性; ceftriaxone $\geq 35\text{mm}$ 為感受性， $\leq 34\text{mm}$ 為抗藥性⁵。

細菌性抗原的測定，是用英國 Murex 公司製造的細菌性抗原組套作定性的凝集試驗反應，來作為初步的篩檢檢查。

結果

所有的案例分析當中，總共有 8 例確定診斷為腦膜炎奈瑟氏雙球菌引起流行性腦脊髓膜炎。男女的比例為 7 比 1，其中七例年齡分佈層好發於年紀 21 歲左右的男性年輕人(約百分之 87.5%)，另外一例為一歲女性幼童，占 12.5%。而臨床症狀方面，約 75%(六個病例)皆出現上呼吸道感染的症狀包括喉嚨痛、鼻塞、流鼻水、頭痛的症狀，兩個病例(25%)只出現頭疼的症狀而無其他上呼吸道感染的症狀。而皮膚出血點的症狀，在 8 個病例中，只有 3 個(37.5%)病例有出血點的臨床症狀。所有病人皆合乎腦膜炎的三重(triad)症狀；包括發燒，意識改變和脖子僵硬(100%)(如表一)。

在血液及腦脊髓液檢查方面的結果如下：血液的血球分析當中造成輕微的貧血，血色素於男性低於 14.0 g/dl，女性低於 12.0 g/dl，總共有 6 例(75%)，在白血球方面，則有 6 例(75%)呈現出白血球過多的情形(範圍由 18300 至 33700/cumm)。在對血小板的影響當中，在三位出現出血點的病患，其血小板呈相對的偏低。血液的生化檢查方面，包含電解質鈉、鉀、氯、血糖、麩胺酸草醯乙酸胺基轉移酶、麩胺酸丙酮酸胺基轉移酶、血尿酸素、肌酸酐，並無任何的異常表現。在腦脊髓液檢查方面，所有病例皆作腰椎穿刺，其中只有四例有測量腦壓，所有四例當中，腦壓皆大於 240 毫米水柱以上，表示腦壓上升。而腦脊髓液中的白血球皆上升，範圍由 88 到 16000/cumm (平均 3840/cumm) ，其中七例皆以嗜中性白血球佔多數，1 例以淋巴球(嗜中性白血球/淋巴球：44/56)

為多。而腦脊髓液中的葡萄糖皆低於比血中葡萄糖值的一半，範圍由 2 到 50 mg/dL，平均只有 19 mg/dL。腦脊髓液中的蛋白質由 92 到 1115 mg/dL (平均 514 mg/dL)，皆明顯的上升。所有腦脊髓液的培養皆為腦膜炎奈瑟氏雙球菌，細菌鑑定為對盤尼西林及第三代頭環孢素如 ceftriaxone 皆具感受性。而使用細菌性抗原試劑的敏感性為 62.5% (8 例中共有 5 例為陽性反應)。所有病患入院後，二人接受 ceftriaxone；六人接受 penicillin 的治療，療程由 10 到 21 天(平均 13.2 天)。退燒的時間由 1 到 12 天(平均 5 天)，而意識狀態的恢復由 0 到 6 天(平均 1.8 天)。病人的預後，8 個病患中有 1 人死亡(死亡率 12.5%)，存活者並無任何後遺症及併發症，為完全的恢復(如表四)。

討論

腦膜炎奈瑟氏雙球菌引起的流行性腦脊髓膜炎，目前仍然是全世界重要的疫病。Feldman 曾經統計 1939 至 1962 年間的發生率，全世界約有 60 萬例發生，而且超過 10 萬例的死亡，而在這些病例中，仍然是以小孩子具有最高的比例⁶。台灣近十年確定診斷的案例有 68 例⁷，在本院中有 8 例(約佔全國比例為 12%)，其中 7 例為年輕的戰士，年齡平均 21 歲，只有一例為 1 歲的小朋友。此乃因為三軍總醫院收容的病患以服役的戰士為多。而其中有二例為同一營區，同一寢室暴發的群突發。

流行性腦脊髓膜炎引起的臨床症狀，起初大多以上呼吸道感染的症狀表現，包括喉嚨痛，流鼻水，鼻塞，頭痛及嘔吐的症狀，其中只有 37.5% 的病患皮膚出現出血點。而 8 例病患皆接著出現發燒，意識改變及脖子僵硬的症狀。

在血液血球分析及生化檢查方面，有 75% 的病患具有貧血及白血球增多。在生化檢查方面並無明顯差異。在腦脊髓液檢查方面，本研究則顯示出腦壓皆大於 240 毫米水柱以上，白血球範圍由 88 到 16000/cumm，平均 3840/cumm，而以嗜中性球為佔多數。腦脊髓液中的葡萄糖值皆比血中的葡萄糖值一半為低，範圍由 2 mg/dL 到 50 mg/dL，平均只有 19 mg/dL。而腦脊髓液中的蛋白質由 92 mg/dL 到 1115 mg/dL 皆有，平均 514 mg/dL。Carpenter 等人研究 58 位患流行性腦脊髓膜炎的腦脊髓液檢查，發現平均白血球為 1200/cumm，範圍由 10~65000/cumm 皆有發生，而且其中亦以嗜中性白血球為多，將近 75% 腦脊髓

液中的葡萄糖皆低於 40mg/dL，腦脊髓液中的蛋白質平均 150mg/dL，範圍由 25 至 800mg/dL⁸。所以在台灣地區流行性腦脊髓膜炎的腦脊髓液血球計數，生化檢查與西方國家的研究相類似，這是一極具有參考價值的觀察。

腦膜炎奈瑟氏雙球菌的細菌鑑定，在八位病患培養出的細菌做紙錠的分析，對盤尼西林及第三代頭環孢素如 ceftriaxone 皆具感受性，並無抗藥性菌種出現。腦膜炎奈瑟氏雙球菌對環境中溫度及溼度變化相當的敏感，故檢體必須立即送到檢驗室完成接種的程序，如此才可提高菌種培養的機率⁹。由於腦膜炎奈瑟氏雙球菌的不穩定性，腦脊髓液的細菌性抗原測定，在本研究的敏感性為 62.5%，因此可以當作初步的快速篩檢檢驗。雖然目前盤尼西林仍然對腦膜炎奈瑟氏雙球菌引起的腦膜炎有效，但經由染色體及質體 (plasmid) 產生抗盤尼西林的菌種已被發現¹⁰。由於抗藥性菌種的產生，第三代頭環孢素勢必成為臨床醫師用藥的首選藥物。

流行性腦脊髓膜炎的治療療程，於西方國家建議使用高劑量的抗生素靜脈注射，治療療程為七天¹¹。在我們的研究中，平均於接受抗生素治療後第 1.8 天意識狀況恢復，於第五天退燒。藥物治療時間由 10 到 21 天，平均 13 天。故台灣地區的流行性腦脊髓膜炎建議治療療程為 10 到 14 天。

腦膜炎奈瑟氏雙球菌依據細胞莢膜黏多醣(polysaccharides)做特異性的免疫分析，可以區分出 9 種血清型，包括 A, B, C, D, X, Y, Z, W135 和 29E¹²。而臺灣於近 10 年來發生的病例，根據衛生署資料的統計，確定診斷的通報案例

約有 68 例，做血清的分析，大都是 B 型及 W135 型及未知確定的血清型三種(表四)⁷。在不同的地域國家中，造成流行的腦膜炎奈瑟氏雙球菌其血清分型也不同，在美國是以血清型 A 族為最常見，而在巴西及非洲，則是以血清型 C 族為最常見¹³。此為臺灣地域性與全世界不同的所在。而且在臺灣的案例流行率似乎相當的低，這些是否與人種的免疫力，基因差異不同有相關，更是需要將來進一步的研究。

流行性腦脊髓膜炎的死亡率，疾病的流行率，與感染後的疾病病程和社經狀況有關。Ron 等曾報導過，在 1988 到 1991 三年間，以色列發生腦膜炎的一個大型流行率調查研究中，發現 482 個細菌性腦膜炎，其中流行性腦脊髓膜炎有 76%，致死率為 6.3%¹⁴。在流行區的死亡率平均 2 至 10%，而在第三世界未開發國家則可高達 70%¹⁵。在臺灣衛生署近十年通報確定診斷的 68 例中有 8 例死亡，死亡率 11.8%⁷。而本研究總共有 8 例，一例死亡，死亡率為 12.5%。而死亡案例到醫院時，因病情急速惡化，合併心室顫動，擴散性血管內凝血功能病變(disseminated intravascular coagulopathy)及尿崩症而死亡。雖然臺灣地區流行率不高，但死亡率卻高達 12%左右，此為臨床醫師及衛生單位不可忽視的問題。

Reference

1. Devoe IW. The meningococcus and mechanisms of pathogenicity. *Microbiol Rev* 1982; 46: 162-90.
2. Griffiss JM, Artenstein MS. The ecology of the genus *Neisseria*. *Mount Sinai J Med* 1976; 43: 746-61.
3. Artenstein MS, Miller WS, Lamson TH, Brandt. Large-volume air sampling for meningococci and adenovirus. *Am J Epidemiol* 1968; 87: 567-77.
4. Bovre K, Holten E, Vik MH, Brondbo A, Bratlid D, Bjard P, Moe PJ. *Neisseria meningitidis* infections in Northern Norway: an epidemic in 1947-1975 due mainly to group B organisms. *J infect Dis* 1977; 135: 669-672.
5. Macfaddin JF. *Neisseria* carbohydrate utilization test. *Biochemical tests for identification of medical bacteria*, 2nd eds, Baltimore: Williams & Wilkins, 1981; p218-36.
6. Feldman HA. Meningococcal infection. *Adv Intern Med* 1972; 18: 117-40.
7. National Quarantine Service Department of Health: Statistic of communicable diseases and surveillance report Taiwan area. 1998; Oct: 1-164.
8. Carpenter RR, Petersdorf RG. The clinical spectrum of bacterial meningitis. *Am J Med* 1962; 33: 262-75.
9. Knapp JS, Koumans EH. *Neisseria* and *Branhamella*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 7th.

Washington, D.C.: ASM press. 1999; 586-60.

10. Dillon JR, Pauze M, Yeung KH. Spread of penicillinase-producing and transfer plasmids from the *gonococcus* to *Neisseria meningitidis*. Lancet 1983; 1: 779-81.
11. Solberg CO. Meningococcal infections. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. eds. Harrison's principles of Internal Medicine 14th. New York: McGraw-Hill. 1998; 910-5.
12. Craven DE, Frasch CE, Mocca LF, Rose FB, Gonzalez R. Rapid serogroup identification of *Neisseria meningitidis* by using antiserum agar: prevalence of serotype in a disease-free military population. J Clin Microbiol 1979; 10: 302-7.
13. Martha LL, Ronald G. Further conquest of the *Meningococcus*. N Engl J Med 1977; 297: 721-2.
14. Ron D, Meir I, Ruth L, Julio K, Colin B, Jacob A. Epidemiology of pediatric meningitis caused by *Haemophilus influenzae* type b, *Streptococcus pneumoniae*, and *Neisseria meningitidis* in Israel: a 3-year nationwide prospective study. J Infect Dis 1994; 169: 912-6.
15. DeMorais JS, Munford RS, Risi JB. et al. Epidemic disease due to serogroup C *Neisseria meningitidis* in Sao Paulo, Brazil. J Infect Dis. 1974; 129: 568-71.

表一：流行性腦脊髓膜炎的臨床症狀和血液血球計數

案例	性別/年齡	症狀/徵候*	血色素 g/L	白血球 /cumm	血小板 /cumm
1	男/22	發燒，意識改變，脖子僵硬，喉嚨痛，出血點	14.8	18300	111000
2	男/19	發燒，意識改變，脖子僵硬，咳嗽，流鼻水，頭痛，噁心，嘔吐	14.6	19900	269000
3	男/19	發燒，意識改變，脖子僵硬，流鼻水，鼻塞	13.0	31300	156000
4	男/23	發燒，意識改變，脖子僵硬，頭痛，嘔吐	12.3	8200	430000
5	男/20	發燒，意識改變，脖子僵硬，頭痛	13.9	33700	162000
6	男/20	發燒，意識改變，脖子僵硬，頭痛，出血點	12.5	24700	202000
7	男/22	發燒，意識改變，脖子僵硬，咳嗽，流鼻水，頭痛，嘔吐	12.7	20100	142000
8	女/01	發燒，意識改變，脖子僵硬，咳嗽，流鼻水，頭痛，嘔吐，出血點	10.0	7400	147000

*所有八位病患皆出現三重(triad)症狀含發燒,意識改變及脖子僵硬

表二：流行性腦脊髓膜炎病人腦脊髓液的分析

案例	腦壓 (毫米水柱)	白血球 /cumm	中性球/ 淋巴球	葡萄糖(血糖) (mg/dL)	蛋白質 mg/dL	細菌培養*
1	未測	2520	75/25	8 (262)	983	奈瑟氏腦膜炎雙球菌
2	未測	256	73/27	6 (217)	1115	奈瑟氏腦膜炎雙球菌
3	470	16000	97/03	2 (93)	267	奈瑟氏腦膜炎雙球菌
4	320	720	90/10	32 (95)	285	奈瑟氏腦膜炎雙球菌
5	未測	88	44/56	14 (131)	679	奈瑟氏腦膜炎雙球菌
6	> 400	480	70/30	50 (113)	92	奈瑟氏腦膜炎雙球菌
7	240	9900	98/02	32 (137)	323	奈瑟氏腦膜炎雙球菌
8	未測	750	80/20	9 (90)	368	奈瑟氏腦膜炎雙球菌

*腦膜炎奈瑟氏雙球菌對盤林西尼，第三代頭環孢素皆具感受性

*表三：流行性腦脊髓膜炎病例之治療及預後

案例	細菌性 抗原	抗生素	治療時間 (天)	退燒時間 (天)	意識恢復 時間(天)	預後	併發症
1	陽性	Ceftriaxone	13	4	無	死亡	擴散性血管內凝血 病變，心室顫動， 尿崩症
2	陽性	Penicillin	11	5	1	存活	無
3	陽性	Penicillin	16	10	2	存活	無
4	陰性	Penicillin	10	1	1	存活	無
5	陰性	Ceftriaxone	11	3	1	存活	無
6	陽性	Penicillin	14	3	0	存活	無
7	陽性	Penicillin	10	2	2	存活	無
8	陰性	Penicillin	21	12	6	存活	無

表四：台灣地區近十年通報確定診斷流行性腦脊髓膜炎的分佈狀況

年代	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	總數
案例數*	2	1	4	5	8	4	9	16	19	68
死亡數	0	0	0	0	2	0	5	1	0	8
死亡比例	0	0	0	0	25%	0	55%	6%	0	11.8%

*案例數以血清型分析，其中以 B 型、W135 型及不明型為最常見

(取材自 Ref .7.)

Meningococcal meningitis in Taiwan: Clinical survey

Jung-Chung Lin¹, Kuo-Ming Yeh¹, Mei-Huei Lo², Ming-Yieh Peng¹, Jiunn-Sheng Wu¹,

Feng Yee Chang^{1*}

Division of Infectious Disease and Tropical Medicine¹

Department of Internal Medicine

Nosocomial Infection Control Committee²

Tri-Service General Hospital

National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan

Neisseria meningitidis was a common etiology of bacterial meningitis in the Western country. In Taiwan, there was a few cases reported every year in the past 10 years. Clinical observations on meningococcal meningitis have not been reported in Taiwan. From 1989 to 1999, there were 119 cases of bacterial meningitis admitted in Tri-Service General Hospital. Eight cases (7%) of meningitis were caused by *Neisseria meningitidis*. There were 7 young adult soldier and one child. Most patients with meningitis developed fever, consciousness disturbance, neck stiffness, petechiae (37.5%, 3 in 8 patients), respiratory tract and upper gastrointestinal tract symptoms. 75% patients had leukocytosis. Lumbar puncture showed elevated pressure (> 240 mm-H₂O), and cerebrospinal fluid (CSF) showed increased white cells (average 3800/cumm), increased protein content (average 514mg/dL), low glucose content (average 20mg/dL). The sensitivity of bacterial antigen test was 62.5% (5 in 8 patients). *Neisseria meningitidis* was isolated and was susceptible to penicillin, ciprofloxacin and ceftriaxone in vitro. In average, consciousness was recovered within 1.8 days after treatment. Defervescence of fever was achieved 5 days after treatment. Mortality rate was 12.5% (1 in 8 patients).

(Keyword: *Neisseria meningitidis*, meningococcal meningitis, cerebrospinal fluid)