

鼻腦白黴菌病

鼻腦白黴菌病

許文祥

天主教聖保祿修女會醫院 內科 感染科

前 言

白黴菌病(mucomycosis)是黴菌造成急或慢性的侵入性感染，其中以感染鼻腔、眼窩、延伸至腦部，稱之為鼻(眼)腦白黴菌病(rhinocerebral or rhino-orbital-cerebralmucormy-cosis)最常見，若沒有適當治療隨即出現嚴重併發症並快速導致休克死亡。臨床上並不常見，容易被忽略，然而延誤診斷及未獲得適當治療，是導致鼻腦白黴菌病高死亡率的兩個重要因素。因此這篇文章期待有助於臨床醫護人員對於此病的瞭解。

致病菌

白黴菌病的致病菌主要是酒麴菌屬(Rhizopus)、根粘菌屬(Rhizomucor)和子囊菌屬(Abisia)，歸類為白黴科(Mucoraceae)接合菌類(Zygomycetes)。寄生於泥土和腐化物，適合生長於 25-55°C 及潮濕的環境中。在實驗室裡，白黴菌能良好生長在黴菌培養皿(如 Sabouraud agar, inhibitory mould agar, potato dextrose agar)，或一般血液培養皿(如 sheep blood, chocolate agar)；外觀型態呈白、灰或褐色的絨毛鬆散菌落；顯微鏡下以特殊染色如 Gomori's methenamine silver staining, haematoxylin&eosin staining, periodic acid-Schiff staining 可觀察到菌體類似條帶狀，菌絲內無分隔(aseptate hyphae)且呈右 45-90 度角度分支[1,2]。

流行病學

臨床上，白黴菌可以造成全身各部位感染，最常見的是鼻眼腦部位(44-49%)，其次皮下組織(10-16%)，肺部(10-11%)，瀰漫性(6-11.6%)及腸胃(2-11%)感染[1,2]。在美國德州一家醫院 M.D. Anderson Cancer Center 調查其發生率為每十萬住院人次約八到十七個病例，而且發生率逐年增加；病理解剖發現 0.7%感染白黴菌病[3]。在日本，同樣發現白血病患者病理解剖有 1.9%感染白黴菌病[4]。同體骨髓移植病患發生率約 0.9-1.9%；腎臟移植約 0.2-1.2%；肝臟移植約 0-1.6%；心臟移植約 0-0.6%；肺臟移植約 0-1.5%[1]。白黴菌病並無地域性差異，但少數文獻曾報告 8 月到 11 月間發生率最高[5]。

致病機轉

白黴菌進入人體最常見的途徑是經由呼吸道，吸入白黴菌芽孢後，沉積在鼻腔或肺泡中，伺機造成鼻腦或肺部感染；另外，亦可藉由直接侵入破損的皮膚造成皮下感染。目前對白黴菌病致病機轉的觀點仍未一致；白黴菌如何克服人體體液及細胞免疫系統還不清楚。但大致認為糖尿病或類固醇患者的巨噬細胞及嗜中性白血球的某種缺陷，以致無法抵禦白黴菌入侵而感染。動物實驗發現酒麴菌屬會造成糖尿病或使用類固醇的老鼠致病，但健康老鼠則否。體外實驗發現以接受 deferoxamine 治療者或糖尿病酮酸症者的血清培養白

黴菌，可促進其生長繁殖。愛滋病患相對較少罹患白黴菌病，顯然嗜中性白血球是抵抑白黴菌致病的重要角色[2]。另外，白黴菌與血管組織有特定的親和性，因此菌絲常沿著血管生長以致血管栓塞及組織壞死[4]。

臨床表現

鼻腦白黴菌病好發年齡約 60-70 歲之間，女性稍多於男性[6]。危險族群包括糖尿病、白血病、惡性腫瘤、嗜中性白血球低下症、器官或骨髓移植病患、使用類固醇或 deferoxamine 治療者，以及其它如肝硬化、中風、腎衰竭等免疫力低下或營養不良患者；但也有文獻報告健康人也曾罹患白黴菌病[7]。在台灣，鼻腦白黴菌病患併有糖尿病者高達 95%[6]，高於國外文獻報告。

臨床症狀包括發燒、頭痛、眩暈、眼窩紅腫、眼肌麻痺、眼球凸出、視力減弱、鼻塞、鼻涕、流鼻血、鼻竇炎、臉面腫脹、癱瘓等；經常同時併發糖尿病酮酸症或高滲透壓高血糖非酮酸症、低血糖、呼吸急促、意識不清或昏迷、抽搐、四肢偏癱等。而在台灣，根據高雄長庚醫院調查，鼻腦白黴菌病最常見症狀是眼窩病灶，其次是頭痛及鼻腔病灶；值得注意的是，只有不到四分之一的病患出現發燒[6]。實驗室包括血液及生化檢驗並無特異性。影像學檢查以頭頸部電腦斷層掃描顯示鼻腔、鼻竇和眼窩軟體組織發炎腫脹、壞死；嚴重時，破壞周圍骨骼並侵犯腦部，或合併海綿竇、頸動脈栓塞。影像學無法確認診斷，但有助於瞭解病灶涉及範圍和嚴重度，亦提供外科醫師未來手術參考。

診斷及治療

鼻腦白黴菌病的確認診斷是直接從病灶取得檢體做黴菌培養；或切片檢查，病理組織加以特殊染色下觀察到典型菌體，以及血管被菌絲侵襲，造成栓塞或出血。治療原則應合併內科藥物及外科手術，預後比單獨內科治療好[1,2,6]。抗黴菌藥物以 amphotericin B (或脂質類 amphotericin B) 為主，一般建議急性期投予劑量每天公斤 1-1.5 毫克，非急性期或病情趨穩時每天公斤 0.8-1.0 毫克，整個療程累積劑量至少 2 克[8]。目前的 azoles 類、caspofungin 及 5-flucytosine 則療效不佳。必要時，須反覆施於外科清創手術，移除壞死組織。此外，應同時積極治療如高血糖，電解質失衡，酸血症等內科問題及穩定潛在性疾病。有文獻報告，輔助性高壓氧治療[9]，或注射 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor 和 granulocyte colony-stimulating factor 有助於治療鼻腦白黴菌病[10]。鼻腦白黴菌病死亡率約 24-60%，及早診斷及積極適當治療則是兩個重要的預後因素[1,2,6]。

感控措施

基本上白黴菌是藉由環境散播傳染，雖然目前並無證據顯示會人對人傳染，但根據美國疾病管制局制訂的醫院隔離預防措施指引之建議，照護白黴菌病患者應採取標準防護措施(standard precaution)，即接觸病患傷口或進行醫療處置時，應穿戴口罩、手套、隔離衣及洗手，以降低病原菌傳播的可能性[11]。對於骨髓移植、白血病等嗜中性白血球嚴重低下之患者，建議病房裝置高效率性空氣微粒過濾網，以降低感染危險[12]。

結語

在台灣，鼻腦白黴菌病臨床上病例不常見，易被忽略，以致延誤診斷率高達 19%[6]，癒後不佳。因此臨床上若遇病患出現眼窩病灶，頭痛或鼻腔病灶，為糖尿病患且血糖控制不良者，應列入鑑別診斷。採取檢體做黴菌培養或病理組織切片做確認診斷。必要時藉以電腦斷層掃描評估影響範圍及嚴重度。最後，積極適當的內科治療合併外科手術將獲得良好的預後結果。

誌 謝

作者感謝李佩芸小姐幫忙整理資料。

參考文獻

1. Prabhu PM, Patel R: Mucormycosis and entomophthoromycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:31-47.
2. Sugar AM: Agents of mucormycosis and related species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone. 2000:2685-95.
3. Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, et al: Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. *Clin Infect Dis* 2000;30:851-6.
4. Funada H, Matsuda T: Pulmonary mucormycosis in a hematology ward. *Intern Med* 1996; 35:540-4.
5. Talmi YP, Goldschmeid-Reouven A, Bakon M, et al: Rhino-orbital and rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:22-31.
6. Khor BS, Lee MH, Leu HS, et al: Rhinocerebral mucormycosis in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:266-9.
7. Meyers BR, Wormser G, Hirischman SZ, et al: Rhinocerebral mucormycosis: premortem diagnosis and therapy. *Arch Intern Med* 1979;139: 557-60.
8. Ferguson BJ: Mucormycosis of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryn Clin North Am* 2000;33:349-65.
9. Ferguson BJ, Camporesi EM, Farmer J: Adjunctive hyperbaric oxygen for treatment of rhinocerebral mucormycosis. *Rev Infect Dis* 1988; 10:551-9.
10. Garcia-Diaz JB, Palau L, Pankey GA: Resolution of rhinocerebral zygomycosis associated with adjuvant administration of granulocytemacrophage colony-stimulating factor. *Clin Infect Dis* 2001;32:145-50.
11. Barner JS, Center Diseases Control and Prevention. Guideline for isolation precautions in hospitals. <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/isolat/isolat.htm>

12. Bogard BN: Pulmonary mucormycosis. N Engl J Med 1972;286:606.