

流行性腦脊髓膜炎

李維玲

國泰綜合醫院感染管制委員會

1805年，Gaspard Vieusseux在日內瓦首次描述流行性腦脊髓膜炎(meningococcal meningitis)，他寫道「此病在1805年的春天有大流行，它爆發的非常突然、猛烈，病人的臉部扭曲、脈搏微弱、劇烈的頭痛，特別是在前額，在嬰兒則有抽搐，死亡之前都有昏迷、意識不清，病程的進展快速，之後不是死亡就是痊癒，大多數病人在發病後二十四小時之內死亡，死亡時全身有紫斑。一次大戰時，有數千名士兵因此病而住院，死亡率高達33%；二次大戰時，上萬名士兵發病，但因sulfonamide之使用，死亡率降至3.6%，不過仍是二次大戰期間，導致最多士兵死亡的感染症。1970年在巴西，及1975年在芬蘭有過大流行，在巴西San Paulo大流行時，每年每300名居民即有1人發病。目前中非撒哈拉沙漠南部一帶地區盛行率一直很高，因其地理位置分佈如一長條帶狀，故又名「meningitis belt」，流行性腦脊髓膜炎在此地帶大約每8至14年有一次大流行。

過去此症常發生於軍營，可能和生活空間過度擁擠及工作勞累有關，但近年發生在軍隊的病例並不多，學校或工作場所的傳染也不多見，較容易染病者是與病患或帶菌者親密接觸的家人，或是同住者。

鼻咽腔帶菌者在疾病之散播上扮演了極重要的角色，是傳染主要的媒介。帶菌者以成人居多。若家庭中有病患同住，其家屬之帶菌率可達14.2%，病患為嬰兒時，家屬帶菌率更高，可達37.8%。分析其中原因，可能是成人有症狀時會立即求醫或住院，其在家中時間較短，而嬰兒感染此菌時較容易變成全身性、瀰漫性的感染。在整個人口之帶菌率超過20%時，可能爆發大流行。

流行性腦脊髓膜炎好發季節在晚冬及早春，人類是唯一的宿主，為典型的細胞內寄生菌，感染大多是自外界吸入菌體後，黏附在鼻咽部的黏膜上，若免疫力較差之宿主，則可能導致發病。

有50%的病患為5歲以下的孩童，但有報告指出帶菌者以成人居多，且疾病好發於男性。在美國，腦膜炎雙球菌引發之感染大約有65%為腦膜炎，35%是菌血症，另有少於3%是肺炎、心內膜炎、結膜炎、關節炎、或耳炎等。菌血症死亡率為18.5%，腦膜炎為9.9%。

臺灣在民國以後有二次流行，一次在民國8至15年，一次在民國22至35年，之後即未再發生流行，流行期間每年病例數均超過百人，近年來之病例數每年約5名左右。民國82至84年流行性腦脊髓膜炎之發

生數分別為8、4、9，而死亡數分別為2、0、4。

病原體

1884年Marchiofava和Celli在臨床檢體中發現此菌，1887年Weichselbaum將其分離出來。腦膜炎雙球菌 (*Neisseria meningitidis*) 屬於奈瑟氏雙球菌屬 (*Neisseria*)，為需氧的革蘭氏陰性球菌，呈豆形成對存在，不能運動，不形成芽孢，亦無鞭毛，有莢膜存在，但不明顯。依據其莢膜之有無以及細胞壁上之抗原，而分為數種血清型，現已被確認的有13個血清型，包括A、B、C、D、H、I、K、L、X、Y、Z、29E、W135。大流行的菌株以血清型A型為主，一般而言，流行週期為8~12年，B、C型則多為散發之病例，較少引發大流行，惟約有50%個案由B型造成，20%由C型造成。D型非常少見，其他型也是偶爾在帶菌者或病患身上發現，較常引起全身性疾病的為A、B、C、Y、W135。

此菌在環境中很難生存，離開人體很快即死亡，對乾燥、日曬或消毒劑之抵抗力很弱，但若溫度適當，可在膿液或衣物上生存數小時。

潛伏期

2至10天，通常為3至4天。

臨床症狀

四肢無力、發燒、劇烈的頭痛，接下來會嘔吐、脊柱和頸部肌肉僵硬，意識逐漸混亂，腦脊髓液是混濁的，深部肌腱及

表淺反射均存在，並沒有不正常的反射出現。在嬰兒及較小的孩童，發燒和嘔吐是最普遍的症狀，送醫延遲者可能有抽搐的情形。

另一特徵為軀幹及身體下半部的皮膚有出血點 (petechial lesion)、粉紅斑或水泡，直徑約1至2mm，其出現和血小板減少有關，在臨床上可能是瀰漫性血管內凝固 (disseminated intravascular coagulation) 的先兆，這些出血點可能會逐漸擴大，其進展可以視為治療是否有效的指標，或可做為進一步治療的參考。也有些學者形容另一種疹子，類似病毒性感染的皮疹 (viral exanthems)，是暫時性的，持續時間不超過2天。

實驗室檢查方面可能會有白血球減少、血小板減少等情況，腦脊髓液的變化較大，白血球可能由10至65,000/mm³ (平均1200)，蛋白質由25至800mg/100mL (平均150)，而大多數的葡萄糖少於40mg/100mL。

流行性腦脊髓膜炎和其他化膿性的腦膜炎有一些不同，除了在年紀較小或是較大的病患之外，腦膜的刺激很常見，而局部神經異常徵象和抽搐比較少見。致死原因是毒素導致腦水腫，而影響到延腦的生命中樞。在全身性腦膜炎雙球菌感染的病人可能發生低血壓、休克、代謝性酸中毒或呼吸窘迫。在心臟方面的影響可能會有很高的中心靜脈壓、肺水腫，進而導致心臟衰竭。

診 斷

臨床腦膜炎症狀相符，且腦脊髓液、

血液或病灶之水泡培養為陽性，即可確定。或是利用對比式免疫電泳法(counterimmunoelectrophoresis)或乳膠凝集試驗(latex agglutination)測血清、腦脊髓液或尿液中之抗原，但這兩種方法在抗原濃度低時容易有偽陰性之情形。若使用聚合酶鏈鎖反應(polymerase chain reaction; PCR)，則無論在敏感性或特異性都較佳。

治 療

在1937年Schwentker等學者即表示sulfonamide類藥物可以用來治療流行性腦脊髓膜炎，但在1963年以後陸續發現對sulfonamide類藥物有抗藥性的菌株。

Penicillin是現今最優先使用的藥物，ampicillin和chloramphenicol也可使用，若是對磺胺藥物敏感之菌種，亦可使用sulfadiazine，但1983年以後也發現對penicillin有抗藥性的菌種，因此應參考藥物敏感試驗來選用藥物。第三代的cephalosporin，包括cefotaxime、ceftriaxone、ceftizoxime和ceftazidime，及第二代的cefuroxime均可使用，但現在使用之狀況限於(1)為penicillin抗藥性菌株，(2)對penicillin或chloramphenicol過敏之病患。若情況限制，一天只能給藥一次時，亦可選用較長效之第三代cephalosporin。抗生素治療之時間長短應視病患臨床症狀是否減緩而定，一般來說10至14天是足夠的。

其他支持性療法包括注意病患呼吸、心臟衰竭、低血壓、瀰漫性血管內凝固等合併症，此時需要將病患置於加護病房中

密切觀察。

疫 苗

本疫苗接種一次約可維持三年之免疫力，注射疫苗之後7天抗體濃度才開始上升，所以在發現感染的病患之後才注射疫苗防止其他接觸者發病，效果不大。現僅建議在大流行或是將前往疫區的人，才施打疫苗。現有之疫苗僅針對A、C、Y、W135等型，對B型尚無疫苗，美國軍隊新兵是常規性注射A、C型疫苗。

傳染途徑

直接接觸患者之鼻、喉分泌物或經由飛沫傳染。間接接觸的傳染方式較受懷疑，因腦膜炎雙球菌對溫度改變和乾燥非常敏感。

隔離方法

- 一、採呼吸道隔離，至鼻腔、口鼻分泌物中無致病菌為止，一般來說，在有效治療24小時後，可解除隔離。
- 二、病人口鼻分泌物和受污染之物品應做消毒。

預防方法

- 一、為法定傳染病，應於24小時內依法報告所屬衛生機關。
- 二、過度擁擠易造成流行之爆發，應改善生活及工作環境，注意環境之通風。
- 三、與患者有密切接觸的人，可給予預防性用藥，是否預防性使用抗生素，並不是靠呼吸道之培養來決定，而是要評估接觸之密切性，如親吻、共同進

食等接觸口鼻分泌物之高危險行為。一般來說需使用預防性藥物者包括：與病患共同生活之家屬、同一托兒所之幼童、密切接觸病患之醫護人員（參與口對口人工呼吸、插管、抽痰等接觸口鼻分泌物之工作），應預防性使用抗生素，現建議使用之藥物為 rifampin，每天2次，連續用2天，每次劑量成人為600mg，小孩為10mg/kg。

四、已暴露者若有發燒等症狀出現時，應儘快給予適當治療。

五、高危險群（如嬰幼兒）在流行期間，應避免出入擁擠之公共場所。

六、在大流行期間，可考慮使用疫苗。即將前往疫區之旅客，可於7天前至行政院衛生署檢疫總所、台北檢疫分所及高雄第一檢疫分所注射疫苗。

七、對於已接觸者，給予疫苗並無實效。

八、病室內應持續採取呼吸道隔離措施，至化學治療開始以後24小時。

參考文獻

1. Mary PG, Arnold LS: Meningococcal disease. In: Ralph DF, James DC, eds. Pediatric Infectious Disease. 3rd ed. W.B. Saunders Company, Harcourt Brace Jovanovich, Inc. 1992: 1185-97.
2. Patrick SM: Meningococcal meningitis in sub-saharan africa: a model for the epidemic process. Clinical Infectious Diseases 1992; 14: 515-25.
3. 行政院衛生署，傳染病防治工作手冊，民國81年5月。

分子生物學與細菌分型專欄（六）

分子生物學技術（I）

王志堅

三軍總醫院院內感染管制委員會

前言

經由一系列的介紹包括細菌基本結構、遺傳物質及其質體和染色體後，本次專欄介紹一些可以應用到細菌分型的分子生物學技術，對往後以分子生物學實際應用到細菌分型的專欄，將會比較容易了解。

核酸的分離技術

一、質體的分離技術

1. 細菌的培養及質體的增殖（amplification）：

首先將細菌在培養液中培養，並可在培養液中加入抗生素，讓具有抗藥性的質體不會消失，另外在抗生素的作用下，反而會使質體進行增殖，獲得較多的質體。在37°C溫度下，經過18至20小時後，以離心方法收集菌體。

2. 質體的分離：

因為細菌具有很厚的細胞壁，尤其是革蘭氏陽性菌細胞壁更厚，因此必需