

流行性腦脊髓膜炎的預防措施

陳皇吉 陳昶華

財團法人彰化基督教醫院 內科部 感染科

腦膜炎雙球菌(*Neisseria meningitidis*)，為革蘭氏陰性雙球菌。為細菌性腦膜炎中較易引起流行的病原菌之一。人類是腦膜炎雙球菌的唯一天然宿主(鼻咽帶菌)。感染後若導致腦脊髓膜炎，其臨床病徵，包括發燒、劇烈頭痛、噁心、嘔吐、頸部僵直、出血性皮疹以及瘀斑(purpura)，並伴有譫妄、抽搐或昏迷現象。此疾病如果未經及時的診斷和適當的治療，死亡率往往相當的高。因此如何採取有效的預防措施，其實是相當重要的，也是所有臨床醫師、護理師、公共衛生專家、微生物學家、政府官員所要共同面臨的課題。

前 言

有時候在急診室可以看到這樣的一個病例：一個原本健康沒有疾病的年輕大學生，因為突發的高燒以及頭痛被送到急診室來。送來的時候體溫是 39.6°C，心跳次數是規律的，但是次數為每分鐘 136 下，呼吸次數每分鐘 34 下，血壓則是只有 67/42 mmHg。可以在他的背部和腹部看到較多的瘀斑產生。因為是懷疑腦膜炎球菌的感染(後來也經血液培養證明是 *Neisseria meningitidis* 的感染)，緊急給予病人抗生素及大量的點滴後，病人的情況還是急轉直下，於到院後的數小時經急救無效後死亡。面臨如此猛烈的病程進展，如何來做一些預防措施，對於臨床的醫師以及公共衛生部門而言，都是相當重要的功課。

致病原

拉薩病毒屬沙狀病毒科(Arenaviridae)，沙狀病毒屬(Arenavirus)中一種單股 RNA 病毒。多數 aren-aviruses 並不和人類疾病有關，但是 Lassa 病毒、Junin 病毒、Machupo 病毒、Guanarito 病毒和 Sabia 病毒能在人類造成出血熱。Lassa 病毒和 Machupo virus 可在人與人之間傳播，因此這些高致病性 arenaviruses 須在生物安全等級第四級實驗室內處理[1]。

流行病學

流行性腦脊髓膜炎在台灣是屬於第二類法定傳染病。此病最早在西元 1805 年，由 Vieuxseux 首次描述此疾病之大流行。在西元 1887 年，Weichselbaum 則首次從病患的腦脊髓液中分離出此種革蘭氏陰性球菌，確立這種疾病的致病原。數十年之後，到了西元 1929 年才由 Alber Neisser 分離出 *N. gonorrhoeae*，也才有奈瑟氏 (*Neisseria*)這個屬名。

從流行病學來看，世界各地每年均有病例發生。臺灣並非主要流行地區，發生之高峰期為晚冬至早春間，但多為偶發性的案例。此病多流行於熱帶及亞熱帶地區，其中，非洲中部有一流行性腦脊髓膜炎的流腦帶 (meningococcal belt)，為全球病例最集中之處。就血清群(serogroup)來看，腦脊髓膜炎雙球菌可分為下列十三種血清群：A、B、C、D、29E、H、I、K、L、W-135、X、Y 及 Z。其中 A、B、C、W-135、Y 及 X 等血清

群，容易造成流行，而 A 群更是引起世界各地大流行的主因。西方國家之血清群以 B 或 C 群為主，第三世界國家則是 A 或 C 群，而非洲流腦帶(meningococcal belt)則為 A 群。臺灣近年來則以 B 群為主(平均約佔所有可分群病例的 63.08%)，其次才是為 W-135 群(17.21%)以及 Y 群(16.37%)。

Neisseria meningitidis 通常會在我們人類的鼻咽部位移生(colonization)，是經由直接接觸呼吸道分泌的大顆粒飛沫而感染。移生可能是暫時的、間斷性的亦或是長時間的移生。移生的機會可能會隨著以下的情況而增加，包括：同時有上呼吸道的感染、擁擠的生活空間和有抽煙。移生之後它會引發人體的免疫的反應，就如同我們腸道菌叢中的特定病原體一樣，擁有一些交互作用的抗原。因此在接近青年的時期，大部分的人都可以在血清中偵測到致病血清群的抗體(A, B, C, Y, and W-135)。

如果不是單純的移生而是引發侵犯性的疾病，通常是發展成腦脊髓膜炎或是菌血症。這樣疾病的發展，大半是發生在原本是血清型陰性(seronegative)或是第一次感染到腦脊髓膜炎雙球菌這一類的族群。根據美國的一份研究指出*，一個新入伍 492 個軍士官兵的基地，裡面有 13 個新人為血清型陰性而且後來都有腦脊髓膜炎雙球菌的移生，這 13 個裡面後來有 5 個在細菌移生後的十天之內，發展成為侵犯性的腦脊髓膜疾病。因此新到一個擁擠的環境(比方說像是一些教育機構、學校、和軍事基地及訓練營)都是導致罹病的高風險。當然，像有些人沒有脾臟或是脾臟沒有功能、補體系統共有的最終路徑缺失(C3 和 C5 到 C9)、經常要接觸腦脊髓膜炎雙球菌的微生物學家、到高度流行的地區或疫區旅行的人，這些也都是罹病的高危險族群。

預防措施

同前面所言，此疾病如果未經及時的診斷和適當的治療，死亡率往往相當的高。因此如何採取有效的預防措施，其實是相當重要的。以目前的認知來講，主要區分成(1)用抗生素的藥物預防和(2)使用疫苗這兩種。

抗生素的藥物預防

先來談談抗生素的藥物預防。在我們診斷出一個腦脊髓膜疾病的個案之後，最緊急且優先要採取的預防措施，是將有效的抗微生物製劑使用在與病人有「親密接觸」的人身上，以期能滅除可能由 *Neisseria meningitidis* 所造成的鼻咽部位移生。所謂的「親密接觸」一詞其實很籠統，但是它是要涵蓋所有跟病人有長時間相處(8 個小時或更久)而且有近距離的接觸(3 英尺以內，因為這是大顆粒飛沫所能達到的最遠約略距離)，或者在病人症狀發作前一週內一直到開始使用適當的藥物治療後的 24 小時內，那些曾經暴露於病人口腔分泌物的人(包括長時間的面對面接觸、口對口的急救、親吻、或是執行氣管內管的插管動作等)，都是指有親密的接觸。

這樣有親密接觸的人包括：家眷、室友、在幼兒照護中心上班的人，以及那些與病人有較長時間的接觸，比方說與患者搭乘同一班飛機上，而且就坐在鄰座與之共處 8 小時的人。一般說來，這樣的範疇並不包括同學和同事，除非他們真的符合「親密接觸」的要件。很重要的是，如果與病人有親密接觸的人之前有打過疫苗，還是應該再接受抗生素的藥物預防，因為疫苗並不能夠提供 100% 的保護力，而且其免疫力也會隨著時間而逐漸衰退。

理想的抗生素藥物預防應該在發現病例後的 24 小時之內，針對與之有親密接觸的人給予適合的藥物。如果超過 24 小時，就所知的來做理解，其實一直到兩個星期，都還是有好處的。只不過如果藥物給的時間點是超過兩個星期，就幾乎沒什麼助益，這應該是 *Neisseria meningitidis* 的移生已經讓人產生免疫的反應，而不再需要抗生素了。

每當有一個因流行性腦脊髓膜炎所造成的死亡病例發生時，總會造成社會上的極大壓力及恐慌。但是只有在少數的特定情況下，才需要大規模地投予抗生素來做藥物預防。比方說，在一個學校內不斷地有新的感染病例發生時，就需要廣泛地投予抗生素預防，如此之舉，是為了避免所謂的「乒乓交互感染」。

疫 苗

一般我們會建議在暴露於感染之前施打疫苗，以期能提供免疫力防止感染，特別是針對特定的族群，如大學生、青少年、以及前面提到罹病高危險的人。當然，它也可以用來控制血清群屬 A、C、Y、和 W-135 流行性腦脊髓膜炎的群突發。但是，產生的抗體濃度需在打完疫苗的 7 到 10 天後，才能達到足夠的保護，而偏偏在這一段期間內，又特別容易受到感染，因此在有病例爆發時，對於與病人有親密接觸的人，想要藉由疫苗來提供即時以及必要的保護是不可行的。

目前有兩種疫苗可供使用，每一種都含有血清群屬 A、C、Y、和 W-135 的抗原。這兩種疫苗最大的一個限制，是都沒法針對血清群 B 提供免疫力，而偏偏這個血清群又佔了所有腦脊髓膜炎病例的三分之一。

第一類疫苗是屬於多醣體的腦脊髓膜炎疫苗(MPSV4 or Menomune, Sanofi Pasteur)，上市使用已經超過 25 年。對於目前建議使用疫苗的情況下，它可以使用在任何年紀的族群。基本上，此一疫苗是安全的，而且可以在一定的期間內提供將近 90% 到 95% 的保護力。一般而言，對於小於 5 歲的小朋友可以提供 1 到 3 年的保護力；而在青少年和成人族群則可以提供 3 到 5 年的保護。就像其他的多醣體疫苗一樣(比方說像是針對 *Streptococcus pneumoniae* 和 *Haemophilus influenzae type b*)，它不會產生記憶 T 細胞，因此想要藉由多次施打來加強保護力的話，可能會導致抗體反應的減低。而且，如同多醣體疫苗，這一類的疫苗無法防止細菌在黏膜的移生，也就無法藉由阻斷細菌的傳染，來達成整個族群或團體的保護。基於這樣的特色，第一類的疫苗可以用在只需要短期保護力的人們身上，比方說像是到疫區旅遊、大學的新鮮人、以及那些住在有爆發病例的社區而有被感染危險的人。

而第二類的腦脊髓膜炎疫苗 A、C、Y、和 W-135 是屬於結合型(conjugate)的疫苗(MPSV4 or Menomune, Sanofi Pasteur)，已經在 2005 年 1 月核可上市，使用的對象則是侷限在 11 到 55 歲的族群。第二類的疫苗含有與多醣體腦脊髓膜炎疫苗相同的抗原，不過還接上 $48 \mu\text{g}$ 的白喉類毒素。它引發的初次抗體反應與多醣體疫苗相似，但是較為持久，而且再一次的注射可以誘發抗體的數量更往上提升。跟其他結合型的疫苗一樣，除了可以提供較久的保護力外，如果拿多醣體的腦脊髓膜炎疫苗來做比較，它也可以減少鼻咽部的細菌的移生和攜帶，進而可以阻斷傳染，來達到整個族群或團體的保護。

上述的這兩種疫苗，都是被建議用在控制腦脊髓膜炎屬於 A、C、Y、和 W-13 的暴發。因為結合型的疫苗群有相當優異的再加強效果(booster effect)，如果之前有施打過多醣體腦脊髓膜炎疫苗而目前仍有被感染危險的人，是適合再追打結合型的疫苗。

結論和建議

綜上所述，我們提供以下的結論和建議做參考：

1. 當有一個流行性腦脊髓膜炎的病例發生時，與病人有親密接觸的人要立即投與適當的抗生素做預防，而且儘可能在 24 小時之內。現有之疫苗僅對 A、C、Y 及 W135 群有效，B 群則尚無有效疫苗。
2. 目前僅建議針對高危險群或至流行區域的人接種，一般民眾並不建議使用。
3. 前往流行區域的民眾，行前應接種流行性腦脊髓膜炎疫苗。
4. 如果疫苗的種類可以選擇的話，結合型的腦脊髓膜炎疫苗建議用在 11 到 55 歲的族群；而多醣體腦脊髓膜炎疫苗建議用在 2 到 10 歲以及超過 55 歲的族群。

參考文獻

- 1.Gardner P: Prevention of meningococcal disease. N Engl J Med 2007;355:1466-73.
- 2.Prevention and control of meningococcal disease:
recommendations of the Advisory
Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2005;54:1-21.
- 3.Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS:
Human
immunity to the
meningococcus. II.
Development of natural immunity. J Exp Med
1969;129:1327-8.
- 4.Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS:
Human
immunity to the
meningococcus. I. The role of humoral antibodies. J Exp Med
1969;129:1307-26.
- 5.Guidelines for the management of airline passengers exposed
to meningococcal
disease. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2000.

6.Zangwill KM, Schuchat A, Riedo FX, et al: School-based clusters of meningococcal disease in the United States: descriptive epidemiology and case-control analysis. JAMA 1997;277:389-95.

7.Reingold AL, Broome CV, Hightower AW, et al: Age-specific differences in duration of clinical protection after vaccination with meningococcal polysaccharide A vaccine. Lancet 1985;2:114-8.

8.Lepow ML, Goldschneider I, Gold R, et al: Gotschlich EC. Persistence of antibody following immunization of children with groups A and C meningococcal polysaccharide vaccines. Pediatrics 1977;60:673-80.

9.Borrow R, Joseh H, Andrews N, et al: Reduced antibody response to revaccination with meningococcal serogroup A polysaccharide vaccine in adults. Vaccine 2000;19:1129-32.

10.MacLennan J, Obaro S, Deeks J, et al: Immune response to revaccination with meningococcal A and C polysaccharides in Gambian children following repeated immunization during early childhood. Vaccine 1999;17:3086-93.

11.Hassan-King MK, Wall RA, Greenwood BM: Meningococcal carriage, meningococcal disease and vaccination. J Infect 1988;16:55-59.

12.Moore PS, Harrison LH, Telzak EE, et al: Group A meningococcal carriage in travelers returning from Saudi Arabia. JAMA 1988;260: 2686-9.