

硬腦膜外注射類固醇引發 黴菌性腦膜炎群突發事件

2012年9月18日，田納西州的衛生部接獲臨床醫師通報一例罕見的黴菌性腦膜炎個案，約50歲之男性，主訴嚴重的頭痛、頸痛已有8天，伴隨噁心、疲倦、畏寒、食慾不振，檢查結果除腦膜炎症狀外無其他異常，腦脊髓液中白血球增多，以中性球為主，確診有腦膜炎。雖經廣效抗生素治療，腦脊髓液中性球仍持續增多，出現嗜睡、雙眼直視、右臉麻痺等神經學症狀，致病菌經培養確認為 *Aspergillus fumigatus*，病人開始接受抗黴菌藥物 Liposomal amphotericin B 及 Voriconazole 治療。治療後雖有改善，但後來仍因腦室出血、小腦中風等併發症死亡。*Aspergillus fumigatus* 在環境中屬常見的黴菌，通常只會對免疫不全的病人有致病性，而病人無免疫不全的病史或危險因子，推測感染途徑可能與病人曾接受過硬膜外類固醇注射有關。

北卡羅萊納州亦有類似病例出現，疾病管制局展開調查，於2012年9月27日發布初步結果：除上述該指標個案之外，另有8位病人診斷為培養陰性之腦膜炎，這些病人都有

一個共同特徵-曾接受過硬腦膜外類固醇注射，而類固醇製劑都是由新英格蘭化學合成中心 (New England Compounding Center, NECC) 製造之 Methylprednisolone (Preservative-free methylprednisolone acetate solution, MPA)。美國疾病管制局與各州衛生部、食品藥物管理局擴大追查的結果，截至2012年12月10日為止，群突發相關病例已擴及19個州，共590個病例，有37位病人死亡。

NECC 接到美國疾病管制局的通知後，於9月25日提供相關的藥物資訊，指出這疑似受汙染的三個批號的類固醇，大約有17,500個小瓶(80毫克/毫升)，有1毫升、2毫升、5毫升的三種劑量，分送到23個州總共75家醫療院所，用以注射治療周邊關節炎及背痛。該藥廠於9月26日主動回收疑似受汙染的類固醇，並進一步於10月3日回收該藥廠製造的所有類固醇及所有用於脊髓鞘內注射的無菌製劑，於10月6日回收該藥廠在市面上的所有產品。

美國疾病管制局及各州的衛生部估計，於2012年5月21日至9月26

日期間約有 14,000 名患者已經接受這三批號疑似受污染的類固醇治療，已經追蹤到其中 97%。美國疾病管制局和州衛生部也自 9 月 25 日起逐一以電話、語音信箱、家訪、掛號信等方式主動通知這 14,000 位病人，另外美國疾病管制局也向醫學會發出通知，請臨床醫師注意若病人曾注射疑似受污染的類固醇是否出現症狀，需警覺有無腦膜炎或關節炎必須及早診斷及治療；美國疾病管制局向媒體發出新聞稿，在網站上公布當初使用到這三批類固醇的醫療院所，呼籲可能曾注射疑似受污染的類固醇病人若有症狀需及早就醫。

美國疾病管制局在 2012 年 10 月 12 日也已經針對此次群突發事件提出病例分析報告，截至 2012 年 10 月 10 日統計結果顯示有 137 位病人符合病例定義。他們也全都曾接受至少一劑可能受污染的類固醇。137 位病人中有 12 位 (9%) 死亡，有 70 位 (51%) 病人有病歷資料可供分析。70 位病人之中有 64 位 (91%) 診斷為腦膜炎，有兩位為硬膜外膿瘍或骨髓炎。這 70 位病人的年齡中位數是 68 歲 (範圍從 23 歲至 91 歲)，48 位 (69%) 女性，一開始的症狀表現有 57 位 (81%) 是頭痛、24 位 (34%) 發燒、21 位 (30%) 噁心、7 位 (10%) 畏光。有少數病人表現不典型的神經學症狀，有 3 位 (4%) 出現輕微的步態不穩、8 位 (11%) 曾有跌倒，10 位 (14%) 出現腦膜炎典型的症狀。12 位 (17%) 出現中風 (症狀或併

發症不得而知)。腦脊髓液中白血球數的中位數是 1,299/ μ L (範圍從 13/ μ L 到 15,400/ μ L)，以中性球為主；葡萄糖中位數 42 mg/dL (範圍從 11 到 121 mg/dL)；蛋白質 129 mg/dL (範圍從 45 到 588 mg/dL)；經培養、病理切片或聚合酶鏈鎖反應 (PCR) 確認黴菌感染的有 26 位 (37%)，其中 14 位有確認黴菌的種類，13 位是 *Exserohilum rostratum*，1 位是 *A. fumigatus*。有 61 位病人可以追溯到症狀一發生的時間，最早的是在 2012 年 8 月 18 日；有 48 位病人可以追溯到注射時間和症狀發生時間，中位數是 15 天 (範圍從 1 天到 42 天)；其中有 25 位是接受單劑類固醇注射，從注射時間到發病症狀出現中位數是 16 天 (範圍從 4 天到 42 天)。

美國疾病管制局和各州公衛部門實驗室正進一步分析腦脊髓液樣本，截至 2012 年 11 月 15 日止，84 個美國疾病管制局實驗室確認的案例，多數被鑑定出的致病菌仍是 *E. rostratum*，其中一位指標性個案則是 *A. fumigatus*。這些黴菌是環境中常見的黴菌，並非以人傳人的感染途徑傳染。硬膜外注射很少發生如腦膜炎或腦膜旁感染的併發症，只有少數病例報告，其中較常見的是細菌感染，黴菌感染實屬罕見，而且診斷困難，通常是在抗生素治療失敗後才診斷出來。黴菌腦膜炎的診斷，特別是 Mold 尤其困難，因為傳統的診斷方法如培養很難得到結果，只有靠分生技術如

聚合酵素鏈鎖反應 (PCR) 診斷較有幫助。

黴菌性腦膜炎的表現通常很不明確，很少病人會以典型細菌性腦膜炎的臨床症狀表現。在這次群突發事件早期，許多腦膜炎的病人只表現一些輕微的症狀，但是腦脊髓液有中性球增多的發炎性表現 (pleocytosis)，而且有些病患以小腦、中腦及腦幹區域的中風作為發病症狀或是之後發展的症狀 (黴菌性腦膜炎似乎較容易有此種表現)。因此美國疾管局建議臨床醫師在這一波群突發事件中，應留意這些不典型的腦膜炎表現，尤其若病患曾經注射過這些可能受污染的類固醇，又有輕微腦膜炎症狀，應考慮進行腰椎穿刺術，及早確診、治療，可降低嚴重併發症如中風或死亡的風險。

美國疾病管制局會同黴菌診斷及治療方面的專家，擬定此次群突發相關的感染治療準則。目前對中樞神經及腦膜感染者，建議會診感染科醫師及給予經驗性抗黴菌藥物 (high dose voriconazole and liposomal amphotericin B)，治療時間很可能需要延長至數月。目前並不建議常規給予輔助性的類固醇、鞘內注射 amphotericin B、暴露後預防、或對無症狀的潛在病患進行腰椎穿刺篩檢。

【譯者評】由於罕見的黴菌性腦膜炎不合常理的出現在免疫正常的病人身上，又不合常理的在同時期有較基準值高的發生率，從而發現有黴菌性腦膜炎的群突發，在醫療院所的誠實通報及各層行政機關積極調查之下，從病人端追出這起事件的源頭在於曾注射過共同的藥物，藥廠在懷疑受到污染時及早決定將該產品甚至是同類產品下架以避免事件擴大。再從受污染的藥物端逐一回溯使用者，追出更多病例。美國疾病管制局也很快發布病歷調查結果包括感染源、感染途徑、症狀、及治療建議，並且在網頁上隨時更新調查結果，分別針對醫師及民眾提供資訊。美國疾病管制局、食品藥物管理局及各州衛生部門整體反應速度相當迅速明快，值得做為借鏡。**【高雄長庚醫院 黃文琦 摘評】**

參考文獻

1. Pettit AC, Kropski JA, Castilho JL, et al: The Index Case for the Fungal Meningitis Outbreak in the United States, *N Engl J Med* 2012;367:2119-25.
2. Kainer MA, Reagan DR, Nguyen DB, et al: Fungal Infections Associated with Contaminated Methylprednisolone in Tennessee, *N Engl J Med* 2012;367:2194-203.