

隱球菌腦膜炎

高慧芝

嶺新醫院 小兒科

前言

隱球菌病(cryptococcosis)是由一種類似酵母菌單一形狀 *Cryptococcus neoformans* 黴菌感染而形成。以前此種病曾經被稱為串菌病(torulosis)，歐洲黴菌病和 Busse-Buschke 病。此種菌是 1894 年由一位德國病理學家 Busse 在 31 歲婦女的脛骨病灶上發現。這位婦女是由一位 Buschke 醫師所照顧，後來死於全身性感染。1895 年 Sanfelice 第一次從豌豆汁中培養出此種包以夾膜的黴菌，稱為 *Saccharomyces neoformans*，後來又叫做 *Cryptococcus neoformans*。根據回溯追蹤，1941 年第一次 Verse 報導確認 *C. neoformans* 會造成腦膜炎，雖然其他的病例在更早以前曾被描述過。隱球菌病腦神經系統的感染是隱球菌病最常見的臨床表現，而且如果沒有治療的話會造成死亡。

病原菌

C. neoformans 的大小範圍從 4~8 μm 到各個直徑皆有。鴿子和隱球菌病有很大的關聯，因此種菌存在土壤、鳥糞中，但鳥類並不會受到感染。隱球菌的複製是以芽生法。它的特色是有一層多醣體夾膜包圍細胞壁。這層多醣體夾膜可以使用 mucicarmine stain 或是 India ink 染色來確定。隱球菌在固體培養基上形成平坦黏狀菌落，最初顏色是奶油色，然後隨著老化而變乾、黃、黃褐或粉紅色。有證據顯示隱球菌從土壤或乾燥鴿糞中變成可從空氣傳播。隱球菌被人體吸入後會沉積在肺泡中，複製或不複製皆有可能。在此處肺泡中的吞噬細胞和基本免疫反應會保護宿主預防被感染。肺部是最容易被侵入的地方。在隱球菌進入肺部後，它會停留在肺部或是散播到其他地方。隱球菌可分成兩種：[*C. neoformans* variety *neoformans*(血清型 A 和 D); CNVN]和[*C. neoformans* variety *gattii*(血清型 B 和 C); CNVG]。

(一)CNVN：此種隱球菌遍布於全世界尤其存在鴿糞或其它鳥糞中。在法國的一篇研究報告中發現血清型 D 常發生於年紀大於 60 歲的人，接受皮質類固醇藥物治療的人，或是皮膚有疾病的人，較少發生於女性和造成腦膜炎[1]。血清型 D 感染常發生於歐洲，感染率約為 20 到 100%，依地區的不同而有不同感染率。愛滋病病人和美國地區的隱球菌感染百分之百是由血清型 A 所造成[2]。CNVN 感染臨床上較屬急性，而且常造成廣泛性肺部細紋增加，黴菌菌血症，黴菌菌尿症。CNVN 在愛滋病病患或是免疫力不全病患的感染率較 CNVG 高。

(二)CNVG：此種隱球菌盛行於熱帶和亞熱帶地區。當有報告指出許多北澳洲鄉下的隱球菌病發生在免疫力正常的人。另一報告亦指出 95% *C. neoformans* variety *gattii* 盛行於北澳洲鄉下[3]。血清型 B 主要存在於河邊的紅樹膠樹(一種尤加利樹 *Eucalyptus camaldulensis*)。這種樹木在南澳洲和南加州很常見。血清型 C 不曾於此種樹上發現過。病患若是得到 CNVG，腦部和肺部的感染是慢慢形成，臨床上發燒較不常見。CNVG 感染易造成局部腦神經症狀，視乳突水腫，神經學後遺症，常需要

神經學手術治療。有些研究報告顯示 CNVG 比 CNVN 易造成腦部和肺部的感染。CNVG 感染所造成隱球菌病(cryptococcosis) 在初次治療痊癒後容易復發。

由於台灣地區屬於亞熱帶，而且自 1896 年起尤加利樹由澳洲引進台灣，所以在台大陳等人的 59 位隱球菌病研究報告中約有 64.4%感染由 CNVN 造成；約有 35.6%感染由 CNVG 造成。然而自 1995 年後由於愛滋病的增加，CNVN 感染率也在逐漸上升中[4]。

流行病學

在 1980 年以前，美國每年只有 300 個病例被報導。自 1980 年以後，由於愛滋病的盛行，隱球菌病感染率也在逐漸上升。在美國和歐洲愛滋病病患約有 2-10%會感染隱球菌病。在非洲有 15%以上愛滋病病患會感染隱球菌病[1]。隱球菌腦部感染約有 80-85%發生在年紀 20-60 歲人身上，20 歲以下的人感染率很低[5]。隱球菌病在成人比小孩常見，故在感染愛滋病的小孩中也較少發生。隱球菌腦膜炎在愛滋病病患身上比沒有愛滋病感染的病患常見。在性別方面，成年男性感染率比成年女性感染率高。在小孩和年紀大於 60 歲的人感染率在性別方面是一樣的。到目前為止隱球菌病還不會被報導過會由動物傳染給人類，或是由人類傳染給人類。

臨床表現

最常見臨床症狀是發燒和頭痛。噁心和嘔吐在一半的隱球菌腦膜炎中可以見到，而頭痛持續多久時間和疾病嚴重程度無關。Ronaldo 等人的 171 例隱球菌病研究報告中顯示 130 位隱球菌腦膜炎臨床表現上可以見到發燒、頭痛、噁心、嘔吐、頸部僵硬、意識不清、智力缺陷(包括記憶、語言、認知方面)、視力缺損、腦神經症狀、視乳突水腫等。在非洲的愛滋病病患隱球菌腦膜炎常合併口腔念珠菌和結核菌的伺機性感染[3]。Mossa 等人研究非洲 65 例隱球菌腦膜炎報告中顯示，在愛滋病病患身上比沒有愛滋病感染的病患臨床表現上易有頭痛、頸部僵硬、腦神經症狀。在西方國家，愛滋病病患隱球菌腦膜炎常合併 *Pneumocystis carinii* 感染[6]。

診斷方法

一、做腦脊髓液,尿液,痰液的 India ink 染色法檢驗或是使用 mucicarmine 組織染色法

約有 77-94%的隱球菌腦膜炎可在使用 Indiaink 檢驗上顯示此種黴菌[7]。在腦神經系統的黴菌感染中，隱球菌是唯一有多醣體夾膜的黴菌。Bulter 等人報告約有 57%隱球菌感染直接使用腦脊髓液抹片可見此種黴菌[8]。

二、黴菌培養

約有 87-100%的隱球菌腦膜炎可培養出此種黴菌[7]。

三、隱球菌抗原檢驗

約有 83-100%的隱球菌腦膜炎患者血液或是腦脊髓液中可以檢驗出此菌的抗原，抗原效價高於 1:4 就應懷疑有隱球菌的感染[7]。

四、其它腦脊髓液檢驗發現

沒有愛滋病感染的隱球菌腦膜炎在腦脊髓液的白血球數目上可以是正常或是輕微的上升，通常上升不超過 100 cells/mm³。約有 65-75%沒有愛滋病感染的患者腦脊髓液糖份小於 50mg/dL，蛋白質上升和淋巴球增加也可以見到[7]。在愛滋病病患的隱球菌腦膜炎患者，其腦脊髓液的白血球數目，腦脊髓液糖份及蛋白質，可以是正常或只是輕微的不正常。若是脊椎穿刺得到的腦脊髓液 India ink 染色和培養都沒有找到此種黴菌，在有些病例則需要抽取和分析腦室或是腦池的腦脊髓液。

五、腦部電腦斷層掃描

對有隱球菌病的患者，腦部電腦斷層掃描是必要的檢查，因為有些顱內病灶並沒有臨床症狀。

治療方法

在治療方面，依據美國指導方針，National Institute of Allergy and Infections Diseases, Mycoses Study Group 又依有愛滋病的病患，免疫力正常的病患和非愛滋病免疫力不全的病患而有所不同[9]。

(一)免疫力正常的成年病患和非愛滋病免疫力不全的成年病患

標準治療是以 amphotericin B (0.7-1 mg/kg/day)加上 flucytosine (100mg/kg/day)治療 6-10 週。另一種治療方式是以 amphotericin B (0.7-1mg/kg/day)加上 5-flucytosine(100 mg/kg/day)治療 2 週，接著以 fluconazole(400 mg/day)治療最少 10 週。有時會依據患者臨床狀況而給予 fluconazole 治療 6-12 個月。

(二)愛滋病的成年病患

標準治療是以 amphotericin B (0.7-1 mg/kg/day)加上 flucytosine (100mg/kg/day)治療 2 週，接著以 fluconazole (400 mg/day)治療最少 10 週。在治療 10 週後,fluconazole 可依據患者臨床狀況而給予降低 fluconazole 劑量到 200mg/day。Fluconazole 需終身給予。另一種治療方式是以 amphotericin B (0.7-1mg/kg/day)加上 5-flucytosine (100mg/kg/day)治療 6-10 週，接著以 fluconazole (200 mg/day-400mg/day)治療終身。

還有一種方式是以 fluconazole (400 mg/day-800mg/day)加上 5-flucytosine (100-150 mg/kg/day)治療 6 週，但是所造成的毒性較高。

(三)腎功能不全的患者可以 amphotericin B 的 lipid 製劑(3-6 mg/kg/day)來取代 amphotericin B 治療 6-10 週。

(四)小孩的藥物劑量[7]如下 amphotericin B (0.5-1 mg/kg/day)，flucytosine (100mg/kg/day)，fluconazole (3mg/kg/day-6 mg/kg/day)。

後遺症

雖然有 70%的腦部隱球菌病可以治癒，但是只有 50~60%的病患其腦神經學方面正常，其餘病患會有後遺症。後遺症包括意識不清、智力缺陷(包括記憶、語言、認知方面)、視力缺損、腦神經症狀、視乳突水腫等。水腦可在臨床症狀惡化早期或是晚期出現。

預後

在非愛滋病病患若有下列情形則預後較差，包括癌症、腦脊髓液的白血球數目小於 20/mm³、腦脊髓液糖份較低、血液或是腦脊髓液的隱球菌抗原效價大於 1:32、以及長期接受皮質類固醇藥物治療的人[3]。在 1987 年 Dismukes 等人和 1990 年 Mark 等人對使用抗黴菌藥物治療隱球菌腦膜炎，在治療反應好壞和治療完全後復發率的影響因素上，有研究報告預測如下[10,11]：

(一)對抗黴菌藥物治療反應好的因素，包括：治療前患者心智正常，臨床上有頭痛，腦脊髓液白血球數目大於 20/mm³。

(二)對抗黴菌藥物治療反應不好的因素，包括：治療前患者 India ink 陽性，腦壓升高，腦脊髓液糖份較低，在腦神經系統外的檢體培養長出隱球菌，血液或是腦脊髓液的隱球菌抗原效價大於 1:32，有其它自身的疾病等。

(三)對抗黴菌藥物治療完全後易復發的因素，包括：治療前患者血液隱球菌抗原效價大於 1:32，在 4 週治療中患者持續接受免疫抑制劑治療，或是腦脊髓液 India ink 陽性，腦脊髓液糖份較低，在治療結束時患者血液或是腦脊髓液的隱球菌抗原效價大於 1:8，在整個抗黴菌藥物治療結束後 4 週血液隱球菌抗原效價大於 1:8，腦脊髓液隱球菌抗原效價大於 1:8 等。

治療後的死亡率約為 15~30%左右。免疫力正常的病患，治療後的死亡率較低，約為 0~20%，而免疫力不全的病患治療後的死亡率較高，約為 20~85%，愛滋病病患在治療後的死亡率是多變化的[3]。

通常在治療完全後 12 個月易復發，但也有在治療完全後 29 個月復發的報告。在非愛滋病病患復發率約為 15~25%，在愛滋病病患復發率約為 50%[3]。在治療完全後約有 15~20%病人其黴菌培養無長菌，但是腦脊髓液 India ink 檢驗上顯示異常。在治療完全後 3 年沒有復發，則認為病人已治療痊癒[5]。

參考文獻

- 1.Dromer. F, Mathoulin S, Dupont B, et al: Epidemiology of cryptococcosis in France: a 9year survey (1985-1993). Clin Infect Dis 1996; 23: 82-90.
- 2.Dromer F, mathoulin S, Dupont B, et al: Individual and environmental factors associated with infection due to cryptococcus neoformans seroty D. Clin Infect Dis 1996; 23: 91-6.
- 3.Ronaldo R, Adrelirio J: Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. Clin Infect Dis 1994; 18: 369-80.
- 4.Chen YC, Chang SC, Shih CC, et al: Clinical features and in vitro susceptibilities of two varieties of Cryptococcus neoformans in Taiwan. Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 36: 175-83.
- 5.Hung PC, Wang HS, Chou ML, et al: Cerebral cryptococcosis in a child. Acta Paediatr Sin 1995; 36: 131-5.
- 6.Moosa YS, Coovadin YM: Cryptococcal meningitis in Durban, South Africa. A comparison of clinical features, laboratory finding, and outcome for human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative patients. Clin Infect Dis 1997; 24: 131-4.
- 7.Feigin RD, Cherry JD: Cryptococcosis. In: Pediatric Infectious Disease. 4th. ed. Philadelphia, W.B. Saunders. 1998: 2332-7.
- 8.Butler WT, Alling DW, Spickard A, et al: Diagnostic and prognostic value of clinical and laboratory finding in cryptococcal meningitis. N Engl J Med 1964; 270: 59-67.
- 9.Michael S, Richard J, Robert A, et al: Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Clin Infect Dis 2000; 30: 710-8.
- 10.Dismukes WE, Cloud E, Gallis HA, et al: Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. N Engl J Med 1987; 317: 334-41.
- 11.Mark D, Laura T: Severe systemic cryptococcal disease in a child: review of prognostic indicators predicting treatment failure and an approach to maintenance therapy with oral fluconazole. Ped Infect Dis J 1990; 9: 363-8.