

猛爆性腦膜炎雙球菌菌血症併發死亡－病例報告

前 言

公元 1805 年，Vieusseaux 首次提出流行性腦脊髓腦膜炎及腦膜炎雙球菌菌血症之報告⁽¹⁾，而至今腦膜炎雙球菌之感染，已為已開發及開發中國家腦膜炎病例死亡及病態的主要原因⁽²⁾。依據衛生署疾病管制局之統計資料顯示，1999 年在台灣地區的 13 名確定病例中，感染致死的病例數有 5 例。而今年（2000 年）至 4 月 18 日的 8 名確定病例中，感染致死的病例數為 1 例（即本文將討論之病例）。腦膜炎雙球菌菌血症的病原體為腦膜炎雙球菌（*Neisseria meningitidis*），人類上呼吸道為其主要貯存宿主，此病可對身體造成致命性的傷害，且至今腦膜炎雙球菌疫苗對此病之效果有限，因此臨床醫師須早期發現及有效的治療，以盡量降低其所造成之病態及死亡⁽¹⁻³⁾。

病例報告

X 先生今年 20 歲，為一全身性紅斑狼瘡之患者，曾多年長期服用類固醇。這次到院求診之主訴為：當天凌晨兩點覺得發冷、發高燒（39°C）、頭痛、喉嚨不適、流鼻水，因而送到本院（約凌晨三點）。到院時意識清楚，體溫為 39.6°C，血壓為 148/83mmHg，脈搏為 142 次/min，呼吸為 24 次/min，咽喉部有充血。當時做了血液等培養及其他檢查，做完血液培養後馬上給予靜脈注射 cephalosporin 及 gentamicin，約於當天下午二時三十分，病患突然眼結膜及全身皮膚出現瘀點（petechiae）及瘀斑（ecchymoses）、四肢冰冷、發紺、低血壓、呼吸出現哮鳴音、意識改變，病情急轉直下，急救無效，約於入院後 11 小時死亡。實驗室檢查：WBC 為 10,000/μl（band：

2% ; segment : 87%) , ANA 爲 1 : 2560 , Anti-nDNA 爲 1 : 640 , C3 爲 33.8mg/dl , C4 爲 < 10.0mg/dl (正常值 : C3 爲 88-201 mg/dl , C4 爲 16-47mg/dl) , ESR 爲 3mm/h , CRP 爲 3.04 mg/dl , PT 爲 > 100 sec (對照組爲 11.4 sec) , APTT > 100 sec (對照組爲 30.1 sec) , FDP 爲 16-32 μ g/ml (正常值爲 0-0.5 μ g/ml) 。入院 36 小時後 , 由血液培養之革蘭氏染色法得知 , 病原體爲革蘭氏陰性雙球菌 , 當時立即推斷爲腦膜炎雙球菌 , 數日後更確定爲屬於 W-135 血清群之腦膜炎雙球菌。死亡診斷爲 : (1) 猛爆性腦膜炎雙球菌菌血症併發死亡 , (2) 全身性紅斑狼瘡。

討 論

一、流行病學

此病菌之傳播途徑很可能是經由吸入被感染的口咽部分泌物飛沫 , 或經由直接或間接之口腔接觸。病患之親密接觸者 , 如家庭成員、同學、托兒所幼兒等之罹病率 , 可增加 100 至 1000 倍之高。先前之呼吸道感染 , 尤其是流行性感冒 , 與腦膜炎雙球菌之易感性有關。腦膜炎雙球菌可造成地方性及大規模的流行性感染⁽²⁾。大流行之發生與人口密度過高、衛生欠佳及營養不良有關^(4,5)。

在國際疫情上 , 大流行仍在非洲、中國及南美洲等地區發生。這些流行多由 A 血清群腦膜炎雙球菌引起 , 感染率可高達總人口千分之一 , 兩歲以下幼童的感染率更可高達百分之一^(2,4)。英國於 1996 年初爆發有史以來最大規模的流行性腦脊髓膜炎流行 , 期間之感染率高達十萬分之四十七。台灣地區在 1920 年至 1926 年及 1934 年至 1946 年間曾有兩個流行高峰 , 此後即未再出現大流行。1971 年至 1991 年間之病例數多在每年 5 例左右。1992 年至 2000 年間 , 台灣地區流行性腦脊髓膜炎共有 81 病例 , 其中 8 例死亡 , 病例以一歲半以下幼兒最多 , 其次爲 11 至 20 歲 , 且每年發生之病例多集中於春天及冬天 , 然

並無聚集現象。故目前台灣地區之流行性腦脊髓膜炎仍屬偶發性病例⁽³⁾。

二、病原體

腦膜炎雙球菌為一革蘭氏陰性雙球菌，此菌在 37°C、5~10% CO₂ 大氣環境、豐富營養之培養基中（如Mueller- Hinton或chocolate agar）生長良好。鑑別診斷主要是依據此菌與其他菌種使用糖類作能量來源之能力。此菌為奈瑟菌屬中唯一有莢膜之細菌，依細菌莢膜多糖之抗原性差異，可把腦膜炎雙球菌區分為 13 血清群。超過 99%的病例由A、B、C、29E、W-135 及Y血清群所引起。另可依據外膜蛋白及 lipopolysaccharides之差異，將血清群再細分為血清型、亞型及免疫型等，更可依細菌基因特徵而將其分為克隆型（clonal types）。此菌對乾燥及低溫敏感，因此標本須馬上培養^(2,4)。

所有急性感染全身性腦膜炎雙球菌之前，都有此菌在鼻咽之移生（colonization）。腦膜炎雙球菌先進入鼻咽黏膜細胞，再移行至黏膜下，進入微血管，所生內毒素可使巨噬細胞釋放細胞素，因而導致腦膜炎雙球菌敗血症中之休克及播散性血管內凝血之發生⁽²⁾。

臨床徵候群

一、帶菌狀態

在地方性流行期間，口咽部帶有腦膜炎雙球菌者約佔總人口之 5%，但在人口密集處（如軍營、學校等），則可高達 60-80%。帶原狀態可長期持續，此時患者可能有咽喉炎症狀，血清中之腦膜炎雙球菌型特異性抗體效價升高。帶原狀態則少有進展至疾病之程度^(2,4)。

二、腦膜炎及腦膜炎雙球菌菌血症

腦膜炎雙球菌感染可致急性疾病。通常先有上呼吸道感染，繼而有腦膜炎雙球菌菌血症，腦膜炎之急性全身性感染以及較少見之死亡等之發生^(2,4)。

上呼吸道感染。腦膜炎雙球菌先由鼻咽處侵入，此時多數病人並無症狀，或只有發燒。部份病人在入院前一週有喉部不適、咳嗽、流鼻水、頭痛及結膜炎等症狀。此些症狀常被誤診為鏈球菌感染或流行性感冒。一般而言，感染腦膜炎雙球菌之臨床症候比鏈球菌感染或流行性感冒較為嚴重^(2,4)。

急性全身性感染。臨床表現有三種：腦膜炎、腦膜炎雙球菌菌血症併發腦膜炎及沒有明顯腦膜炎症狀之腦膜炎雙球菌菌血症。典型之症狀為：突然發燒、噁心、嘔吐、頭痛、注意力不能集中、肌肉疼痛、皮膚疹、關節痛等，病人常發高燒（在 39-41°C 之間）。其中最特別為在軀幹及四肢處出現瘀點、瘀斑等皮膚疹。腦膜炎雙球菌菌血症患者不一定會有腦膜炎徵象，但約 50 至 80% 之病例會有瘀點，病人出現低血壓、脈搏上升等生命徵象，並常對醫師說這是有生以來病得最重的一次，許多病人會有死亡即將來臨之感覺^(2,4)。

約 10-20% 的腦膜炎雙球菌感染會發展迅速，突然出現紫斑、四肢冰冷、發紺、低血壓等猛爆性腦膜炎雙球菌菌血症的症狀^(2,4)。預後與病情則與醫師之技巧以及設備有關。腦膜炎雙球菌菌血症之患者之死亡率較高，早期治療則可明顯降低死亡率⁽²⁾。

實驗室診斷

實驗室診斷乃依據從血液或腦脊髓液之培養中，分離出腦膜炎雙球菌或檢驗出其抗原之存在。在未受治療之患者的血液中，培養出陽性的比率為 60~80%，而腦脊髓液為 50~70%。快速之診斷法有多種，如革蘭氏染色法、免疫學檢定法以及 PCR (polymerase chain reaction) 檢定法。腦膜炎雙球菌腦膜炎患者，腦脊髓液之革蘭氏染色法之陽性率約為 50%，出血性皮膚病變處之活體切片或針抽取標本之革蘭氏染色法之陽性率約為 70%。免疫學檢定法更可對用過抗生素才收集的樣本有診斷上之價值。合併使用培

養、革蘭氏染色法以及免疫學檢定法可增加診斷率，約為 90% 以上。最近 PCR 檢定法之特異性及敏感性皆超過 90%^(2,4)。

全身性腦膜炎雙球菌感染之治療

腦膜炎雙球菌感染之死亡率高，早期診斷及治療至為重要。凡有發燒併發瘀點之病人，應當作腦膜炎雙球菌感染並作緊急處理，立即作血液培養，並且立即進行治療。早期給予適當的抗生素非常重要，應馬上給予靜脈注射 penicillin G (60,000~100,000 單位/公斤)^(2,4,6)。

至今 penicillin 仍為治療腦膜炎雙球菌感染的主要藥物。用法為靜脈注射 300,000 單位/公斤/天 (必要時可增到 24,000,000 單位/天)，分為每 6 小時注射一次，直到燒退後最少仍要繼續用五天。對 penicillin 敏感之患者，可給予靜脈注射 Chloramphenicol (用法為靜脈注射 75~100 毫克/公斤/天，最高可用到 4 克/天，分為數劑注射)。對 penicillin 具抗藥性之腦膜炎雙球菌，可用第三代頭孢菌素如 cefotaxime 或 ceftriaxone 治療^(2,4,6)。

多種細菌性感染之臨床症狀與腦膜炎雙球菌感染類似，此時可經驗性地給予第三代頭孢菌素治療，如 cefotaxime (用法為靜脈注射 150~200 毫克/公斤/天，最高可用到 12 克/天，分為數劑注射)，或 ceftriaxone (用法為靜脈注射 75~100 毫克/公斤/天，最高可用到 5 克/天，分為數劑注射)⁽⁴⁾。

本病例 X 先生住院後數小時即突然出現廣泛瘀點、瘀斑、四肢冰冷及發紺、低血壓、意識改變等典型猛爆性腦膜炎雙球菌菌血症之症狀，此症又名「Waterhouse-Friderichsen 徵候群」，其特徵為快速出現休克、播散性血管內凝血及多器官衰竭，肌肉、腎上腺及腦下垂體等處可能有出血現象。猛爆性腦膜炎雙球菌菌血症死亡率高，約為 50-60%，多因心臟或呼吸衰竭死亡，凝血病可作為不良預後的可靠指標，其定義為：partial thromboplastin time > 50 sec 或纖維蛋白原濃度 > 150 μg/dl^(2,4)。

此X先生為一全身性紅斑狼瘡患者，此病屬自體免疫疾病。根據病歷記錄，病人以往及本次的血中補體（含C3 及C4）濃度都偏低（往年的平均值：C3 為 62 mg/dl，C4 為 14 mg/dl；此次C3 為 33.8 mg/dl，C4 為<10.0 mg/dl；正常值：C3 為 88-201 mg/dl，C4 為 16-47 mg/dl）。補體在免疫上擔任重要之角色，根據文獻報導，補體成分缺損者，特別容易得腦膜炎雙球菌感染且病原體常為較少見之血清群（Y及W-135 血清群）^(4,7)。此病患未知是否有補體成份之缺損，但可確定的是：一般而言，紅斑性狼瘡患者，曾長期服用類固醇，對環境中的病原體之抵抗力較差，且此患者血中C3 及C4 之濃度確實偏低及所患的病原體確屬W-135。另的確有播散性血管內凝血出現（PT>100 sec，APTT >100 sec，對照組分別為 11.4 及 30.1 sec；FDP為 16-32 $\mu\text{g/ml}$ ，正常值為 0-0.5 $\mu\text{g/ml}$ ）。病人有典型猛爆性腦膜炎雙球菌菌血症之特徵，病情迅速惡化，約於入院後 11 小時死亡。因此對此類病人應特別注意，盡早給予治療。

預防

化學預防之觀念源自短期使用抗生素可長期去除鼻咽處之腦膜炎雙球菌。有效之化學預防藥物為rifampin，ceftriaxone，以及quinolone 等^(2,4)。

感染腦膜炎雙球菌的病人應給予隔離治療最少 24 小時，所有在家裏、托兒所或醫院中曾與病人有過親密接觸的人都應接受化學預防⁽²⁾。目前的化學預防藥物較建議使用rifampin。對成人及一歲以上兒童使用劑量為每 12 小時口服 10 毫克/公斤（最高可用到 600 毫克），共服 2 天；小於一歲的小孩則為每 12 小時口服 5 毫克/公斤，共服 2 天。Rifampin的替代藥物為ciprofloxacin 或ofloxacin。但此兩藥只適於成人使用，不宜用於兒童或孕婦，用量為單一劑量 500 毫克的ciprofloxacin或 400 毫克的ofloxacin，孕婦可使用單一肌肉注射 250 毫克的ceftriaxone，而小於 12 歲的兒童則用 120 毫克的ceftriaxone^(2,4)。

某些腦膜炎雙球菌血清群之莢膜可誘發具保護作用之免疫反應。現今已有含A、C、Y以及W-135血清群莢膜多糖之四價疫苗上市，可在成人及兩歲以上孩童有效地預防腦膜炎雙球菌感染。此疫苗應於開始作化學預防時，同時給予所有與指標病例（index cases）有過親密接觸者接種⁽²⁾。另若要到流行地區旅行，而有脾臟功能缺損、補體或properdin缺損者，皆應接受常規疫苗接種。此疫苗之缺點為在兩歲以下之小孩，缺乏免疫抗原性及缺乏可引發對B血清群腦膜炎雙球菌具保護作用之抗原，這是此疫苗使用上受侷限之處^(2,4)。

撰稿者：程兆明¹、王立信²

1.慈濟醫院風溼免疫科主治醫師

2.慈濟醫院副院長兼感染科主任

參考文獻

1. Stephens DS. Uncloaking the meningococcus: dynamics of carriage and disease. *Lancet* 1999;353:941-2.
2. Apicella MA. Meningococcal infection. In: Bennett JC et al, eds. *Cecil textbook of medicine*. Philadelphia: Saunders, 1996:1618-1622.
3. 行政院衛生署疾病管制局台灣歷年流行性腦脊髓膜炎病例數統計資料(2000年)
4. Solberg CO. Meningococcal infections. In: Fauci AS et al., eds. *Harrison's Principles of internal medicine*, New York: McGraw-Hill, 1998:910-915.
5. van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:144-166.
6. Mundy LM and L'Ecuyer PB. Treatment of infectious diseases. In: Carey CF, Lee HH, Woeltje, eds. *The Washington manual of medical therapeutics*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1996:260-287.
7. Feliciano R, Swedler W, Varga J. Infection with uncommon subgroup Y *Neisseria meningitidis* in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheum* 1999;17:737-740.