

新型隱球菌之感染與流行病學

前 言

新型隱球菌 (*Cryptococcus neoformans*) 首度於 1894 年被發現，是一種產莢膜之酵母菌，能引起隱球菌病 (cryptococcosis) 及隱球菌腦膜炎 (cryptococcal meningitis)，世界各地均有此病散發性發生。1955 年以前全球文獻統計僅 300 個病例，然而隨著免疫抑制療法的普遍化及愛滋病 (AIDS) 的崛起，全球病例有日益增多之趨勢。近年來，新型隱球菌已躍居愛滋病患死因首位，且佔腦膜炎病因的 5%，因此逐漸引起醫療界之重視。

病原菌

隱球菌 (*Cryptococcus*) 一屬已知有 37 種 (species)，但具致病性的多為新型隱球菌 (*Cryptococcus neoformans*)，其他菌種如 *Cryptococcus albidus*、*C. laurentii*、*C. curvatus* 或 *C. humicola* 僅引致少數個案病例⁽¹⁾。新型隱球菌形態為圓或橢圓形，直徑大約為 4-6 μm 。它的特色是外圍一層厚的多醣體莢膜，莢膜厚度依菌種及環境條件而異。依據莢膜抗原、對刀豆胺酸 (canavanine) 的抗性、利用氨基乙酸 (glycine) 的能力等生化特性可分為 A、B、C、D 四個主要血清型以及較為少見的 AD 型。此外，依據分子序列分析新型隱球菌可分為三亞種 (varieties)：*C. neoformans* var. *grubii* (血清型 A)、*C. neoformans* var. *gattii* (血清型 B 和 C) 及 *C. neoformans* var. *neoformans* (血清型 D)。血清型 AD 就 DNA 序列及氨基酸序列而言，其分子演化的分析 (phylogenetic analysis) 最接近血清型 A^(2,3)。

新型隱球菌分類上屬於擔子菌，兼具無性生殖及有性生殖世代，無性生殖採出芽生殖 (budding)。以血清型 (serotype) A 及 D 或 B 及 C 交配可分別產生 a 或 α 交配型的新型線擔菌 (*Filobasidiella neoformans*) 或桿孢線擔菌

(*Filobasidiella bacillispora*) 之菌絲體及擔孢子。 α 交配型被分離出的機率較高，病原性亦較強⁽¹⁾。

傳染途徑及致病機轉

新型隱球菌常存在於土壤、鳥類排泄物、尤加利樹、腐爛有機物中。當含隱球菌的腐植土或乾燥鴿糞逸散入空氣中時，便可經由呼吸道進入人體而感染。病原被吸入後會沉積在肺泡中，引起肺部疾病，若患者缺乏正常 T 細胞功能，病菌會散播全身並侵入中樞神經系統，引發腦膜炎。

新型隱球菌的主要致病因子有三：(一) 黑色素 (melanin) 的產生：具毒力的新型隱球菌含有漆化酶 (laccase)，能以兒茶酚類 (catechols) 為前驅物來製成黑色素，黑色素可提供新型隱球菌抗氧化功能並協助規避巨噬細胞的吞噬作用。腦脊髓組織內含有多量兒茶酚類化合物，這可能是新型隱球菌好侵犯這些組織的原因。(二) 多糖莢膜的存在：多糖莢膜能協助隱球菌抵抗惡劣環境及寄主的免疫防禦反應。(三) 於 37°C 存活能力：新型隱球菌能藉由分泌 calcineurin 酶，催化相關訊息傳遞通路，使病原能在人類體溫 37°C 下存活生長。其他如分泌能分解寄主細胞膜的酵素、分泌甘露醇 (mannitol) 的能力等均與致病力相關^(1,4)。

臨床症狀與治療

通常隱球菌病為伺機性之感染，早期症狀很少且為非特異性，如有頭暈、頭痛或輕度發燒，早期診斷極不容易。其他症狀還包括噁心、嘔吐、胸痛、久咳、意識不清、智力缺陷、言語障礙、視力障礙、頸部僵硬及呼吸困難等。新型隱球菌病常引致腦膜炎，導致神經系統永久的損傷。免疫力不良的病人如果發生血行性擴散則有致命危險，預後非常不好。

病患若無接受抗黴藥物治療，大多無法存活。治療策略通常採用

amphotericin B 及 flucytosine 或 fluconazole 抗黴菌藥物做綜合療法。接受抗黴藥物治療後，多數患者症狀需時二至四週，甚或六週，才漸趨緩和及消失。

診斷方法

- 一、染色鏡檢：檢體（腦脊髓液、痰、尿液及血清）直接以印度墨汁（India ink）染色多醣體莢膜，菌體外圍呈現光暈。
- 二、黴菌培養：在 Potato Dextrose 或 Sabouraud's Dextrose 瓊脂及不含有 cycloheximide 之培養基，於 20-37°C 快速生長，2-3 天可形成黏狀、乳白色至褐色之菌落。利用新型隱球菌獨特的生化性質，如（一）產生尿素酵素；（二）新型隱球菌具石炭酸酶或；（三）能在培養基含有兒茶酚胺，如 Birdseed（Niger Seed）瓊脂、Cornmeal Tween 80 含咖啡因瓊脂會製造黑色素形成棕色菌落，可進一步鑑別出此酵母菌。
- 三、隱球菌抗原檢驗：以乳膠凝集試驗（latex agglutination）檢測血液或是腦脊髓液中新型隱球菌抗原，抗原力價超過 1：8 可視為感染。抗原力價檢測亦可為病程及療程追蹤之依據。

流行病學

病原真菌一般並不在人與人之間傳染，各國並不列為報告傳染病，且常因診斷不易或無通報登錄而被低估，因此針對隱球菌難以有精確的發生率、嚴重性的統計。在美國無全國性監測，僅針對舊金山、喬治亞、德克薩斯及阿拉巴馬州四個特定區域做主動監測。依據美國 CDC 資料隱球菌病一般族群的年發生率為 0.2-0.9/100,000，在 AIDS 患者的年發生率為 2-4/1,000。在歐洲隱球菌病一般族群的年發生率為 0.1-0.05/100,000（德國 0.16/100,000、英國 0.066/100,000）^(5,6)。在澳洲及紐西蘭一般族群的年發

生率分別為 0.66 及 0.22/100,000⁽⁷⁾。在西方國家，新型隱球菌多發生於免疫能力不全的患者，如 AIDS 患者。其他常見傾病因素 (predisposing factor) 則包括惡性腫瘤病人、C 型肝炎患者、接受器官移植手術者、或類固醇治療、糖尿病、類風濕性關節、肝硬化或白血球減少症等。新型隱球菌是 AIDS 最常見的伺機性感染，在美國和歐洲愛滋病病患約有 3-10% 會感染隱球菌病，在非洲則高達 30%。隱球菌感染多數發生在年紀 15-65 歲人身上，老年人及小孩感染率很低。在性別方面，男性感染新型隱球菌為女性的 2 至 4 倍多。此可能與女性雌激素的分泌有保護作用或男性戶外暴露較多及抽煙與糖尿病傾病因子有關。不過近年來據英、德二國資料統計女性感染率有逐年上昇的趨勢，這可能與罹患 AIDS 的非裔及東南亞裔女性有關。

隱球菌發生於世界各地。新型隱球菌病原依型別差異其傾病因子、生態趨適性及地理分佈亦有差異。*C. neoformans* var. *grubii* (血清型 A) 分佈遍布全世界，佔全世界的隱球菌病的 70%。尤其存在鴿糞或其它鳥類如麻雀、鸚鵡等之糞便中。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。*C. neoformans* var. *neoformans* (血清型 D) 佔全世界隱球菌病的 9%，主要分佈在北歐地區。其感染臨床上較屬急性，較易有發燒及全身性感染，較少造成腦膜炎。採自歐洲如丹麥、法國、德國、義大利、荷蘭及瑞士等與亞洲的日本，菌種 100% 皆為 A 或 D 二個血清型。阿根廷、加拿大、英國及南加州及夏威夷以外的美國，隱球菌病的致病菌種 A 或 D 二個血清型亦多達 85%。

C. neoformans var. *gattii* (血清型 B 及 C) 盛行於熱帶和亞熱帶地區如巴西、中非洲、巴布亞新幾內亞、澳洲、南加州、夏威夷、墨西哥、巴拉圭、地中海地區或亞洲的高棉、泰國、越南、印度及尼泊爾等地。*C. neoformans* var. *gattii* 好發於免疫力正常的人身上，易造成腦部病變和肺部的感染，雖然死亡病例較少，但需外科及較長的藥物治療且易有後遺症。B 血清型佔全世界隱球菌病的 11%；而 C 血清型只有 2%，且其中 88% 發生

於美國的南加州。*C. neoformans* var. *gattii*血清型B與多種桉樹 (*Eucalyptus* spp.) 有生態學上之關聯性，主要生長於熱帶及亞熱帶地區並不見於溫帶地區，如赤桉 (*E. camaldulensis*)、細葉桉 (*E. tereticornis*) 及檸檬桉 (*E. citriodora*) 等。除了澳洲本土以外加州、亞普利亞、義大利、及印度北部⁽⁸⁾ 等地區的赤桉可分離出*C. neoformans* var. *gattii*。台灣地區屬於亞熱帶適合桉樹的繁殖，桉樹為速生樹種且經濟價值高，自 1896 年起由澳洲引進台灣後，已成為台灣重要造林樹種之一，目前台灣常見的桉樹有長葉桉 (*E. longifolia*)、藍桉 (*E. globulus*)、大葉桉 (*E. robusta*) 以及檸檬桉 (*E. citriodora*) 等。這些樹種的植被分佈及開花期與*C. neoformans* var. *gattii*的感染是否具有地域及時序上的相關性，有待進一步探討。

台灣隱球菌感染情形，台大醫院研究報告中約有 64.4%感染由*C. neoformans* var. *neoformans*造成；約有 35.6%感染由*C. neoformans* var. *gattii*造成。然而自 1995 年後由於愛滋病的增加，*C. neoformans* var. *neoformans*感染率也在逐漸上升中⁽⁹⁾。由於各亞種生態趨適性不同，臨床病程發展易有些微差異，如此勢必影響防治及治療策略，因此，對於國內各血清型之分佈情形有必要加以調查，發展快速型別鑑別診斷亦十分重要。

新型隱球菌宿主範圍包括人、貓、狗、狐狸、天竺鼠、馬、牛、羊、猴子、無尾熊、海豚、鳥類等。潛伏期可長達數月至數年。今年日本動物園發現一例澳洲進口無尾熊因隱球菌死亡的案例，經鑑定病原為*C. neoformans* var. *gattii*，由於日本本土株皆屬*C. neoformans* var. *neoformans*亞種，這也是*C. neoformans* var. *gattii*亞種首度在日本被分離之案例⁽¹⁰⁾，這隻無尾熊應在澳洲已受感染。雖然新型隱球菌曾被報導過從鳥類糞便及人類臨床檢體分離之菌株具有相同生化特性，單株抗體特異性及限制片段長度多型性 (RFLP) 指紋分析圖譜⁽¹¹⁾。一般而言，人畜共患的案例仍屬罕見。

預 防

新型隱球菌屬於生物安全級數 II 的病原微生物。目前並無有效的預防性藥物或疫苗。病原在環境中存活能力甚強，可達數月至數年。鴿糞是新型隱球菌的良好繁殖基質，但鴿子不會受到感染。本菌曾被報導在鴿子喜歡棲息的冷氣機頂端繁殖，並成為肺部感染的感染源。因此，在有大批鴿群駐足的城市，窗型冷氣上裝有防鴿設施已成標準配備，以茲防範。雖然迄今並未有在鴿舍附近疾病聚集的文獻報導，基於本菌在風乾鴿糞普遍存在的特性，建議養鴿戶應保持鴿寮內的清潔及通風，進入寮內戴口罩，且在清除鴿舍時應先進行化學消毒，例如施加 1%次氯酸鈉、碘、酚類、戊二醛、甲醛或強鹼，或加水避免病原隨塵埃揚起。民眾好奇的是，鄰近有人養鴿或是路經鴿子棲息或鴿糞掉落區時是否有感染的風險。一般而言，除非是免疫缺損患者尤其是愛滋病患，直接從事鴿糞清理工作，會有吸入分生孢子而受到感染的危險，一般民眾則勿需過度擔心。

撰稿者：陳國緯、廖美惠、林育徽、李淑英

衛生署疾病管制局研究檢驗組

衛生署疾病管制局真菌實驗室

參考文獻

1. Casadevall A. and Perfect J. R. *Cryptococcus neoformans*. Washington: ASM Press. 1998.
2. Franzot S, Salkin IF, Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*: Separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype A isolates. *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37:838-840.
3. Nakamura Y, Kano R. Molecular analysis of CAP59 gene sequences from five serotypes of *Cryptococcus neoformans*. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38:992-995.

4. Buchanan KL, Juneann W. What makes *Cryptococcus neoformans* a pathogen ? Emerging infectious diseases 2002; 4:1-17.
5. Lamagni TL, Evans BG, Shigenatsu M, et al. Emerging trends in the epidemiology of invasive mycoses in England and Wales (1990-9) . Epidemiol. Infect 2001; 126:397-414.
6. Zur Häufigkeit und der Bedeutung der Kryptokokkose, Zwischenbericht zum Survey der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Mykologie, Epidemiologisches Bulletin 39/99.
7. Chen S, Sorrell T, Nimmo G, et al. Epidemiology and host- and variety-dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand. The Australasian Cryptococcal Study Group. Clin Infect Dis. 2000;31:499-508.
8. Chakrabarti A, Jatana M, Kumar P, et al. Isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* from *Eucalyptus camaldulensis* in India. J. Clin. Microbiol. 1997; 35:3340-3342.
9. 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; 36:175-183.
10. Makimura K, Karasawa M, Hosoi H, et al. A queensland koala kept in a Japanese zoological park was carrier of an imported fungal pathogen *Filobasidiella neoformans* var. *bacillispora* (*Cryptococcus neoformans* var. *gattii*) . Jpn. J. Infect. Dis.2002; 55:31-32.
11. Nosanchuk J, Shoham S, Fries B, et al. Evidence for zoonotic transmission of *Cryptococcus neoformans* from a pet cockatoo to an immunocompromised patient. Annals of Internal Medicine 2000; 132:205-208.